Aus der Augenklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Pau

SUBKLINISCHE STÖRUNGEN DER AUGENBEWEGUNGSDYNAMIK BEI JUVENILEN DIABETIKERN (TYP I)

Sakkadenasynchronismen als Ausdruck eines erhöhten HbA_{Ic}-Spiegels

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

LUTZ PILLUNAT

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Augenklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Pau

SUBKLINISCHE STÖRUNGEN DER AUGENBEWEGUNGSDYNAMIK BEI JUVENILEN DIABETIKERN (TYP I)

Sakkadenasynchronismen als Ausdruck eines erhöhten HbA_{Ic}-Spiegels

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

LUTZ PILLUNAT

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. A. Hopf

Referent:
gez.: Priv.-Doz. Dr. med. R.Hennekes
Korreferent:
gez.: Prof. Dr. D. Friedburg

Meinen Eltern gewidmet

INHALT

EINLEITUNG 1

1. Historischer Überblick 2
2. Grundlagen der Okulomotorik 4
   2.1. Allgemeines 4
   2.2. Zentrale Steuerung der Okulomotorik 5
   2.3. Arten der Augenbewegung 9
      - Sakkaden 9
      - kontinuierliche Folgebewegungen 10
      - Vergenzen 12
      - raddrehende Augenbewegungen (Torsionen) 12
      - Nystagmus 13
3. Methoden der Augenbewegungsmessung 14
   3.1. Elektronystagmographie 14
   3.2. Photo-Elektronystagmographie 17
   3.3. Messung anhand von Cornealreflektionen 19
   3.4. Doppel-Purkinje-Bildmethode 20
   3.5. "Search Coil"-Technik 20
4. Einfluß von endogenen Stoffwechselprodukten und exogen zugeführten Substanzen auf sakkadische Augenbewegungen 21
5. Ansatz und Zielrichtung 24

METHODIK 26

1. Untersuchungsbedingungen 27
2. Registriermethoden 28
   2.1. Elektrookulographische Registrierung 28
   2.2. Photooptische Registrierung 29
   2.3. Dokumentations- und Verarbeitungsverfahren 30
3. Versuchspersonen 36
   3.1. Untersuchungskollektiv 36
   3.2. Normalkollektiv 36
4. Auswertung 37

ERGEBNISSE 40

1. Blicksprungasymmetrien bei Normalpersonen 41
   1.1. Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenbeginns 41
   1.2. Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenendes 43
   1.3. Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit 46
   1.4. Zeitliche Koinzidenz der maximalen Sakkadengeschwindigkeit 47
2. Blicksprungasymmetrien bei juvenilen Diabetikern 48
   2.1. Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenbeginns 48
   2.2. Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit 51
   2.3. Zeitliche Koinzidenz der maximalen Sakkadengeschwindigkeit 52
   2.4. Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenendes 54
   2.5. Vergleichende Darstellung 59
3. Klinische Diabetesparameter und deren quantitative Korrelation mit dem Blicksprungasynchronismus 61
   3.1. Lebensalter 61
   3.2. Geschlecht 63
   3.3. Familiäre Vorbelastung 63
   3.4. Manifestationsalter 65
   3.5. Diabetesdauer 66
   3.6. Hypoglykämiehäufigkeit 68
   3.7. Neuropathien 70
   3.8. Diabetische Nephropathien 72
   3.9. Angiopathien 74
   3.10. Retinopathia diabetica 76
   3.11. Uringlukose 79
   3.12. Blutglukose 81
   3.13. HbA_{Ic} - glycosyliertes Hämoglobin 83
4. Ergebnisse bei CSII - Therapie 86

DISKUSSION 90

ZUSAMMENFASSUNG 101

LITERATUR 105

EINLEITUNG

1. Historischer Überblick

Die Steuerung der Augenbewegungen erfordert einen hohen Koordinationsaufwand von seiten des Gehirns. Störungen im Bereich der Augenbewegungen können demzufolge oft Ausdruck einer gestörten Hirnfunktion sein. Es ist daher von großer theoretischer und klinischer Bedeutung, präzise Daten auch über Teile des Augenbewegungsablaufs zu erhalten, der sich der bloßen Beobachtung entzieht, d.h. die Augenbewegung als solche zu messen.

Bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts befaßte man sich mit diesem Problem. Schon 1846 fand VOLKMANN "Geschwindigkeitsunterschiede zwischen großen und kleinen Augenbewegungen", allerdings mit einer sehr unzulänglichen arithmetischen Methode (Zahl der Blickbewegungen in einem bestimmten Zeitraum). Später präzisierten LAMANSKY (1869), GUILLERY (1898) und BRÜCKNER (1902) diese Beobachtung und fanden heraus, daß die Geschwindigkeitshöhe einer Fixationsbewegung, bzw. die Augenbewegungen zu einem Fixpunkt, von der Größe (Grad) der auszuführenden Bewegung abhängt. Eine zuverlässige, erstmalige Aufzeichnung der Augenbewegungen ohne Verzerrungen gelang 1901 DODGE und CLINE mittels photographischer Registrierung. DODGE (1903) klassifizierte die Geschwindigkeit einer Augenbewegung von einem Fixationspunkt zum anderen wie folgt:

- positive Beschleunigung bis zur Höchstgeschwindigkeit
- Bestehenbleiben der Höchstgeschwindigkeit
- negative Beschleunigung bis zur erneuten Ruhelage des Auges.

Die Nystagmographie, oder besser Oculographie (da ebenfalls andere Augenbewegungen als Nystagmen analysiert werden können), basiert im wesentlichen auf den Arbeiten von OHM (1928/29), der seine Untersuchungen mittels einer mechanischen Nystagmographie (Hebelnystagmographie), erstmalig 1898

von DELABARRE beschrieben, durchführte. Die Elektronenystagmographie wurde 1922 von SCHOTT (Untersuchungen mit dem Seitengalvanometer) und 1921 von MEYERS verwand, die in ihren Arbeiten allerdings annahmen, summierte Muskelaktionspotentiale zu registrieren. FENN et al. (1934), MOWRER et al. (1936) und JUNG (1939) fanden erstmalig heraus, daß es sich bei den Grundlagen der elektronystagmograhischen Registrierung um Feldverschiebungen des elektrischen Augendipols bzw. Änderungen der corneo - retinalen Potentialdifferenz handelt und nicht, wie bisher angenommen, um summierte Muskelströme.

Die klinische, d.h. neurologische, otologische und ophtalmologische Tradition der Augenbewegungsanalyse beginnt 1877, als WERNICKE (1877) und PARINAUD (1883) horizontale und vertikale Blicklähmungen bei Hirnprozessen beobachteten. Diese Form der Diagnostik, wobei sich die Elektronystagmographie endgültig in den 50-er und 60-er Jahren dieses Jahrhunderts als praktikable klinische Methodik etablierte (MACKENSEN 1958), hat bis heute Bestand. Insbesondere die elektronystagmographischen bzw. elektrookulographischen Untersuchungen sind in der Gegenwart unverzichtbarer Teil der neurologischen Diagnostik, obwohl inzwischen wesentlich exaktere Methoden zur Augenbewegungsanalyse entwickelt wurden. Diese finden ihre Anwendung allerdings mehr im wissenschaftlichen Bereich, da sie zum großen Teil keine oder nur geringe klinische Praktikabilität aufweisen.

Da - wie bereits gesagt - viele neurologische Erkrankungen im zentralen Nervensystem Störungen in den Augenbewegungen hervorrufen können, und da bei der Interpretation der im Ergebnisteil vorgestellten Befunde Kenntnisse der zentralen Steuerung der Okulomotorik wichtig sind, soll im folgenden ein kurzer Überblick über die wichtigsten allgemeinen Grundprinzipien, die Physiologie und Anatomie der Zentren und Bahnen der Okulomotorik gegeben werden.

UNIV. LEIDEN BIBL.

2. Grundlagen der Okulomotorik

2.1 Allgemeines

Die Funktion der Augenbewegungen ist es, Sehziele in das foveale Sehfeld zu bringen, foveales Sehen auch bei Kopfbewegungen zu erhalten und bewegten Zielen zu folgen. Ohne feingeregelte Augenbewegungen wäre die foveale Sehschärfe sinnlos (KORNHUBER 1978).

Foveales Sehen wird erreicht mittels Stabilisierung der Blickrichtung bei Kopf- und Körperbewegungen durch vestibuläre und zervikale Reflexe, durch visuell gesteuerte willkürliche Blickbewegungen (Sakkaden), durch die neue Blickziele zentral erfaßt werden, und durch visuell kontinuierlich geregelte glatte Folgebewegungen der Augen bei Bewegungen des Sehobjekts.

Jedes Auge wird von drei Muskelpaaren bewegt:

Muskeln	Innervation durch
M. rectus lateralis	N. abducens
M. rectus medialis	N. oculomotorius
M. rectus superior	N. oculomotorius
M. rectus inferior	N. oculomotorius
M. obliquus superior	N. trochlearis
M. obliquus inferior	N. oculomotorius

Die Bewegungen erfolgen in drei Raumebenen:

- horizontal
- vertikal
- rotierend.

Die Koordination, Synergese und Bewegung der Augenmuskeln unterliegt den folgenden grundlegenden Regeln (DODEN 1980):

a.) Beiderseits gleiche Innvervation, d.h. die Muskeln beider Augen, die synergistische Bewegungen auszuführen haben, werden mit der gleichen Intensität innverviert (HERING).

b.) Reziproke Innvervation
Während der Aktivierung des Agonisten relaxiert der Antagonist und umgekehrt (SHERRINGTON).

c.) LISTING´sches Gesetz
Augenbewegungen erfolgen immer um eine Achse, die auf der Ebene, die durch die Ausgangs- und Endrichtung der Gesichtslinie gebildet wird, im Drehpunkt senkrecht steht.

d.) Konstante Orientierung
Bei einer festgelegten Blickrichtung (festgelegter Fixierpunkt bei bestimmter Kopfhaltung), resultiert immer die gleiche Augenstellung (DONDERS).

Die beschriebenen Funktionen und Gesetzmäßigkeiten der Augenbewegungen sind Ausdruck einer komplexen übergeordneten Koordination des zentralen Nervensystems.

2.2. Zentrale Steuerung der Okulomotorik

Die Kerne der die Augenmuskeln innervierenden Hirnnerven befinden sich in bilateraler Anordnung im Mittelhirn bzw. in der Brücke (Abb. 1).

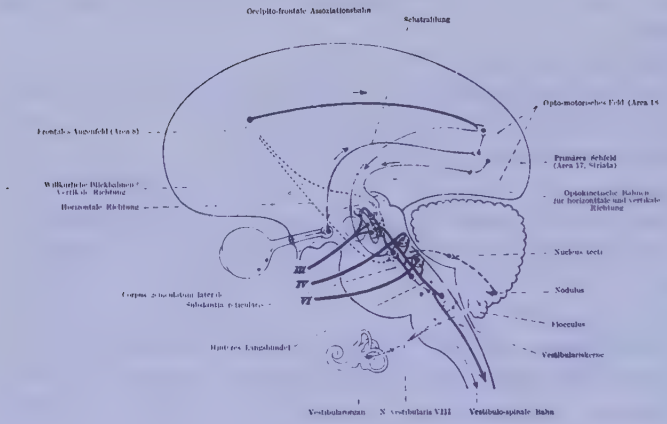

Abb.1: Topographisch, schematische Darstellung der Bahnen und Zentren des optisch-vestibulären Systems nach JUNG (aus: AXENFELD/PAU 1980)

Das Kerngebiet des N. oculomotorius (III) liegt am Boden des Aquäductus Sylvii in Höhe und unterhalb der Corpora mamillariae. Es besteht aus dem großzelligen Lateralkern und dem kleinzelligen Mediankern (PERLIAS).
Die Oculomotoriusfasern, teils gekreuzt, teils ungekreuzt verlaufend, haben enge räumliche Beziehungen zur Pyramidenbahn, zu den Gefäßen der Hirnbasis und der A. carotis interna. - Das Kerngebiet des N. trochlearis (IV) liegt direkt unterhalb des lateralen Oculomotoriuskerns. Seine Fasern kreuzen in ihrer Gesamtheit zur Gegenseite.

Der Kern des N. abducens (VI) liegt direkt unterhalb der Kerngebiete von III und IV und in unmittelbarer Nachbarschaft des N. facialis. Seine Fasern kreuzen im Gegensatz zu IV nicht.

Alle Kerngebiete sind durch Fasern miteinander verbunden, die man in ihrer Gesamtheit als hinteres Längsbündel (= Fasciculus longitudinalis medialis) bezeichnet und dessen Hauptteil aus Neuriten aus den Vestibulariskernen besteht. Der Fasciculus longitudinalis medialis verläuft beidseits von der Mittellinie nahe dem Boden des IV. Ventrikels mit je einem Faserbündel. Er reicht nach oben über die Oculomotoriuskerne hinaus und nach unten bis in das Brustmark. Hier erreicht er die Vorderhörner des Rückenmarks, die die Stellreflexe der Rumpfmuskulatur vermitteln. Die beidseitigen Faserbündel des Fasciculus longitudinalis medialis verbinden die Augenmuskelkerne untereinander und bilden somit die Grundlage zur Konjugation der Augenbewegungen. Darauf wird in der Diskussion noch im speziellen eingegangen.

Die Vestibulariskerngebiete, der Nc. interstitialis (CAJAL) und der Nc. comissuriae posterioris (DARKSCHEWITSCH) stellen den Augenmuskelkernen übergeordnete (= supranukleäre) Blickbewegungszentren des Hirnstamms dar.

Das Gebiet der vorderen Vierhügel hat für die vertikalen Blickbewegungen besondere Bedeutung.

Die beschriebenen okulomotorischen Teilbereiche bedürfen zusätzlich einer Steuerung von seiten des Großhirns. Die Impulse für konjugierte Augenbewegungen kommen aus den Areae 17, 18 und 19 nach BRODMANN. Sie verlaufen in der Nähe der Gratiolet´schen Sehstrahlung über subkortikale Zentren bis zum Vierhügelbereich (= okzipitale Blickbewegungsbahn) mit Assoziationen zu den Augenmuskelkernen und dem Vestibularapparat. Diese Bahn reguliert den reflektorischen Fixationsmechanismus, Führungs- und Folgebewegungen, optisch ausgelöste Einstellbewegungen und den optokinetischen Nystagmus.

Im Frontralhirn kommen die okulomotorischen Impulse, besonders aus der zweiten Frontalwindung (Area α, β, δ nach BRODMANN). Die corticofugalen Fasern erreichen die Augenmuskelkerne nicht direkt, sondern über das pontine Blickzentrum und zum Teil über die Vestibulariskerne und das hintere Längsbündel (frontale Blickbewegungsbahn). Die von den beiden optomotorischen Rindenfeldern ausgehende frontale Blickbewegungsbahn steuert die unwillkürlichen Augenbewegungen.

Die genaue Impulsverteilung für die intendierten Augenbewegungen, d.h. die Aktionspotentialfolge, die für die Aktivierung der einzelnen Augenmuskeln nötig ist, erfolgt in subkortikalen und supranukleären Zentren, von wo die Impulse über die Formatio reticularis und das hintere Längsbündel den Augenmuskelkernen zugeleitet werden. Horizontale Blickbewegungen werden durch das pontine Blickzentrum gesteuert, vertikale durch ein Zentrum im Vierhügelbereich. Zu oben dargestellten Verläufen und Funktionen der optomotorischen Bahnen bestehen noch vielfältige Verbindungen zu anderen Hirnstrukturen (z.B. Kleinhirn (-rinde) - Programmierung der Bewegungsamplitude) und vor allem der optischen Wahrnehmungsbahn (Abb.2).

Wie schon unter 2.1. beschrieben, beruhen die Augenbewegungen nicht auf einem einheitlichen Mechanismus, sondern setzen sich aus unterschiedlichen Komponenten zusammen, die das Ziel verfolgen, Sehobjekte in das foveale Gesichtsfeld zu bringen. Da in der vorliegenden Arbeit die Untersuchung von horizontalen sakkadischen Augenbewegungen im Vordergrund steht, werden diese in ihrem Erscheinungsbild, zum besseren Verständnis der Untersuchungsergebnisse, gegenüber anderen Komponenten der Okulomotorik im folgenden etwas ausführlicher dargestellt.

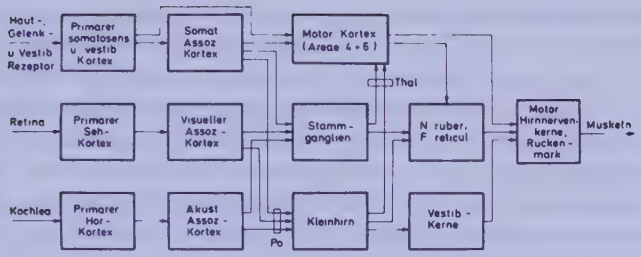

Abb.2: Informationsflußdiagramm für die Organisation von Willkürbewegungen der Okulomotorik (aus: KORNHUBER 1978)

2.3. Arten der Augenbewegungen

Sakkaden

Sakkaden oder Blickzielbewegungen sind rasche, konjugierte Augenbewegungen zur Erfassung (foveale Fixation) neuer Sehziele und stellen die einzig willkürliche Augenbewegung des Menschen dar. Sie dienen dazu, periphere Reize ins zentrale Sehfeld zu bringen und damit zur Detailerkennung auf der Stelle des schärfsten Sehens, der Fovea centralis der Retina, abzubilden. (ROBINSON 1964; BACH-Y-RITA 1971)

Die Größe, Richtung und Geschwindigkeit einer Sakkade wird vor ihrem Beginn festgelegt. Einmal intendiert, kann eine Sakkade nicht mehr geändert werden (WESTHEIMER 1954a). Zur Programmierung der sakkadischen Augenbewegung bedarf es ei-

ner Winkelmessung, die das periphere Sehen zu leisten hat. Dies legt eine hohe Leistungsfähigkeit des peripheren Sehens in der Größenerkennung von visuellen Reizen nahe. Die rasche Blickzielbewegung des Menschen unterliegt einer sogenannten Zweischrittstrategie, d.h. daß, noch bevor eine Hauptsakkade beendet ist, eine Vorhersage entsteht, wie groß der Restfehler bis zum Ziel sein wird, und den dann eine Korrektursakkade mit einer Latenz von 100-300 ms (intersakkadisches Intervall) beseitigt. Der Restfehler und damit die Größe der Korrektursakkade ist von der Amplitude der Hauptsakkade abhängig. Dieser sogenannte Restfehler stellt keine ungenaue Winkelmessung des visuellen Systems dar, sondern ist integraler Bestandteil der menschlichen Sakkaden, denn dieser Fehler wird auch dann durch eine Korrektursakkade beseitigt, wenn während der Hauptsakkade das Licht ausgeschaltet wird (BECKER 1976). Die maximalen Sakkadengeschwindigkeiten beim Menschen liegen bei hoher Vigilanz zwischen 600^{o}/sec und 700^{o}/sec, bei einer Dauer zwischen 30 und 180 ms. Die Geschwindigkeit einer Sakkade kann nicht willkürlich gewählt werden, sie hängt von der Amplitude der Sakkaden ab.
Eine kontinuierliche visuelle Regelung der Sakkaden ist schon deshalb nicht möglich, weil die Totzeit von der Retina bis zur Großhirnrinde unter günstigen Bedingungen mindestens 35ms und bis zu den Augenmuskeln wahrscheinlich 70ms beträgt, die kürzesten Sakkaden aber nur 20ms dauern.

Kontinuierliche Folgebewegungen

Sie dienen dem Verfolgen und der Stabilisierung eines Sehzieles auf der Retina bei Objektwahrnehmung oder der retinalen Stabilisierung der gesehenen Umwelt während Kopf- oder Eigenbewegungen. Es bestehen hierbei einige kardinale Unterschiede zur sakkadischen Augenbewegung:

- Die Reaktionszeit (Latenz) der kontinuierlichen langsamen Folgebewegung (smooth pursuit) ist deutlich kürzer als die der raschen Blickzielbewegungen.
- Die "smooth pursuit"-Bewegung wird im Gegensatz zur intendierten Sakkade kontinuierlich visuell geregelt und nachkorrigiert (ROBINSON 1965).
- Langsam gleitende Augenbewegungen können nicht willkürlich beim Betrachten einer stationären Umwelt ausgeführt werden. Es kommt dann zu einer Reihe von Blicksprüngen, dem sogenannten "sakkadierten" Blick.
- Die Maximalgeschwindigkeit glatter Folgebewegungen beträgt durchschnittlich nur etwa 100^{o}/sec (KORNHUBER 1969).
- Auch auf die optische Wahrnehmung haben die Sakkaden und die glatten Folgebewegungen unterschiedliche Wirkungen; während der sakkadischen Augenbewegung ist die visuelle Wahrnehmung gehemmt, bei den Folgebewegungen nicht. Dies gilt auch für kleine Sakkaden mit niedrigen Geschwindigkeiten (KORNHUBER 1970).

Glatte Folgebewegungen werden durch bestimmte Pharmaka selektiv gestört; dann springen Sakkaden zum Ersatz ein (Sakkadierung). Dagegen können die Sakkaden selektiv durch Kleinhirnrindenläsionen verändert werden (Dysmetrien), wobei die glatte Folgebewegung ungestört ist (KORNHUBER 1968). Den Sakkaden und den glatten Folgebewegungen liegen also verschiedene neurale Mechanismen zugrunde. - Diskonjugierte Folgebewegungen entstehen insbesondere häufig durch inter- und infranukleäre Läsionen.

Vergierende Augenbewegungen

Hierbei werden die Augen im Gegensatz zu den o.g. Augenbewegungen, die auch als Versionen bezeichnet werden, gegensinnig bewegt.
Es handelt sich um glatte, sehr langsame (ca. 10°/sec) Bewegungen bis zu einer Amplitude von ca. 15° (RASHBASS und WESTHEIMER 1961). Weiterhin hat die Vergenz eine deutlich geringere Latenzzeit als die Version.
Sie dienen als Konvergenzbewegung bei Akkomodation, zur Nahfokussierung oder als Fusionsbewegung bei binokulärer Disparität. Asymmetrische Vergenzen sind notwendig für binokuläre Folgebewegungen im Nahbereich. Klinische Störungen der Vergenzen finden sich vor allem bei Mittelhirnläsionen.

Raddrehende Augenbewegungen (Torsionen)

Diese sind willkürlich nicht möglich. Sie werden einerseits optokinetisch durch Anblicken einer Rollbewegung der Umwelt oder andererseits verstibulär als Augengegenrollung (bis maximal 7°) bei Kopf- oder Körperkippungen ausgelöst. Die Gegenrollung ist Ausdruck eines Otolithenreflexes an den Augen, wobei auch somatosensorische Gravirezeptoren mitwirken. Sie kompensiert jedoch funktionell nur teilweise die Kopfneigung durch kontraversive rotierende Augenbewegung.

Torsionen der Augen können auch in Abhängigkeit von der Blickrichtung durch Reizung der vertikalen Bogengänge oder als pathologisches Zeichen bei Patienten mit Utriculus- oder Hirnstammläsionen beobachtet werden.

Nystagmus

Als Nystagmus wird die regelmäßige Sequenz einer raschen sakkadischen Augenbewegung in eine Richtung und einer langsamen, gleitenden Rückführung der Augen in die entgegengesetzte Richtung verstanden (Rucknystagmus). Die Benennung des Nystagmus (rechts/links; oben/unten) erfolgt nach der Schlagrichtung der raschen Phase. Sakkadische Blickeinstellbewegungen und rasche Nystagmusphasen stimmen in mancher Hinsicht überein: die Beziehung zwischen Amplitude und Dauer der Bewegung ist ähnlich, und durch Dunkelheit oder Fehlen von Strukturen im Sehfeld werden beide in gleicher Weise verlangsamt. Beide haben den gleichen Effekt auf die visuelle Wahrnehmung, die während der Ausführung der Bewegung nicht möglich ist. Allerdings besteht zwischen raschen Nystagmusphasen und sakkadischen Augenbewegungen der Unterschied, daß die raschen Nystagmusphasen ohne visuelle Steuerung ablaufen, während die Sakkaden dagegen präzise auf visuelle Objekte zielen.
Alle physiologischen Nystagmusformen haben eine den Reiz überdauernde Nachaktivität, den Nachnystagmus, der zunächst eine positive Schlagrichtung und später eine Schlagrichtungsumkehr aufweist. Je länger die vorangehende Reizung gedauert hat, desto stärker und länger hält der negative Nachnystagmus an (BRANDT et al. 1974b; COHEN et al. 1977).

Alle erwähnten Komponenten der Augenbewegungen und vor allem deren pathologische Abweichungen können mit z.T. sehr unterschiedlichen Methoden gemessen werden. Obwohl im experimentellen Teil der Arbeit nur sakkadische Augenbewegungen mittels elektronystagmographischer und photooptischer Methode untersucht werden, soll - der Vollständigkeit halber - auch ein kurzer Überblick über andere Möglichkeiten der Augenbewegungsanalyse gegeben werden.

3. Methoden der Augenbewegungsmessung

3.1. Elektronystagmographie (ENG)

Da mit der Elektronystagmographie (ENG) nicht nur ein Nystagmus registriert werden kann, sondern auch andere Augenbewegungen, spricht man auch von Elektrookulographie.
Die Elektronystagmographie ist die am häufigsten praktizierte Methode zur Aufzeichnung von Augenbewegungen. Sie beruht auf der Dipoleigenschaft des Auges (BABEL et al. 1977; Abb.3).

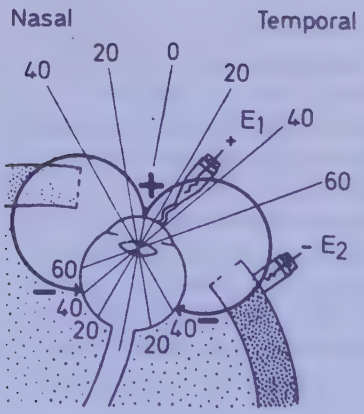

Abb.3: Schema des elektrischen Augendipols und Darstellung der Potentialveränderungen im umliegenden Gewebe bei Augenbewegungen (aus: BABEL et al. 1977)

Die Augen können als rotierende Dipole betrachtet werden, wobei der hintere Augenpol gegenüber der Hornhaut negativ geladen ist. Die Potentialdifferenz beträgt mehrere mV. Die elektrische Achse der Augen entspricht in Näherung der optischen Achse, Augenbewegungen führen zur Verlagerung der Achse und damit zur Bewegung des Dipols, so daß im umliegenden Gewebe Potentialverschiebungen zwischen 15 und 200 mV hervorgerufen werden, die mittels Hautelektroden abgeleitet, verstärkt und registriert werden können (Abb.4).

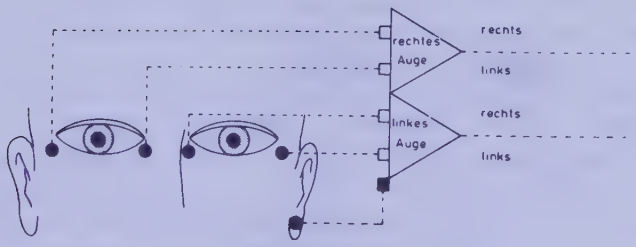

Abb.4: Elektrodenanordnung zur Ableitung der Augenbewegungen mittels elektronystagmographischer Methode (aus: BRANDT und Büchele 1983)

Bei den Augenbewegungen verändert sich das elektrische Feld derart, daß es zu einem positiven Signal kommt, wenn das Auge die Elektrode "anblickt" und zu einem negativen, wenn sich der hintere Augenpol der Elektrode nähert (Abb.5).

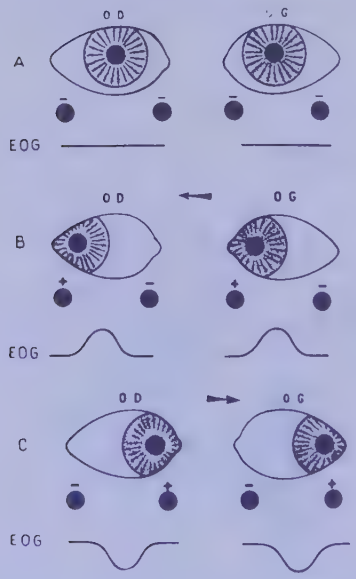

Abb.5: Veränderungen der Polarität der paraokulären Hautelektroden bei drei verschiedenen Blickrichtungen:
A = Blick geradeaus; B = Rechtsblick; C = Linksblick;
O.G. = linkes Auge; O.D. = rechtes Auge (aus: BABEL et. al. 1977)

Die Spannungsänderungen sind dem Blickwinkel in einem Bereich bis zu 30° proportional (siehe BRANDT und BÜCHELE 1983). Die Amplituden werden in Winkelgraden, die Augenbewegungsgeschwindigkeit in Winkelgraden / sec angegeben. Mit der Elektronystagmographie können bei vertikalen und horizontalen Abweichungen aus der Ausgangslange bis zu 1-2° differenziert werden (KORNHUBER 1966; BRANDT und BÜCHELE 1980). Torsionsbewegungen der Augen werden allerdings nicht erfaßt.

3.2. Photo - Elektronystagmographie (PENG)

Bei der optischen Methode werden Bewegungen von bestimmten Augenstrukturen oder Lichtreflektionen gemessen. Hierbei wird vor allem die Photo-Elektronystagmographie angewandt. Diese Methode (Abb. 6) benutzt den Limbus corneae (Iris - Skleragrenze) zur Infrarotreflektion, da dieser einen relativ scharfen Kontrast darstellt. Als Lichtquelle dienen Infrarotlämpchen auf einem modifizierten Brillengestell, wobei mittels Photosensoren die Unterschiede der von Iris und Sklera reflektierten Rotlichtquanten elektronisch registriert werden (STARK et al. 1962; YOUNG und SHEENA 1975).

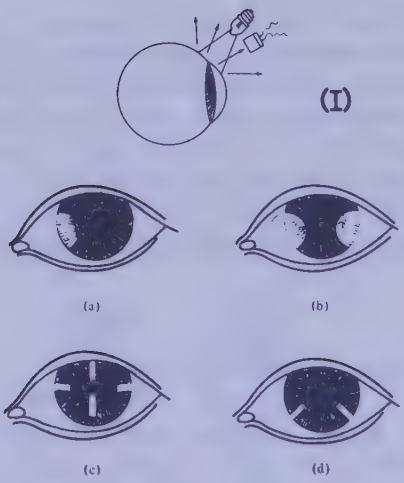

Abb. 6: Photooptische Registrierung der Lage des Limbus corneae

(I): Ein definiertes IR-Licht beleuchtet die Iris-Sklera-grenze, und eine Photozelle registriert die reflektierten Rotlichquanten.

(a): Monoregistrierung mittels einer IR-Lichtquelle

(b): Doppelregistrierung mittels zweier IR-Lichtquellen

(c): Zweifache Doppelregistrierung mittels vier im rechten Winkel zueinander justierten schlitzförmigen IR-Lichtquellen

(d): Doppelregistrierung mittels zweier schlitzförmiger IR-Lichtquellen zur Aufzeichnung von vertikalen und horizontalen Augenbewegungen

(aus: CARPENTER 1977)

Die photooptische Registrierung hat gegenüber der Elektronystagmographie den Vorteil eines wesentlich höheren Auflösungsvermögens, der störungsfreien Gleichspannungsregistrierung (DC-Kopplung) und der unbeeinflußten seitengetrennten Registrierung von Augenbewegungen, so daß Interferenzen zwischen beiden Augen aus technischer Sicht nicht auftauchen können. Somit eignet sich die PENG ausgezeichnet für die Aufzeichnung von sakkadischen Augenbewegungen bei verschiedensten neurologischen und opthalmologischen Erkrankungen, die seitengetrennte pathologische Befunde erwarten lassen. Die Registrierung von Augenbewegungen großer Amplitude ($>20^{o}$) ist jedoch wegen der auftretenden Sättigung begrenzt (ONG und HARMAN 1979); die Aufzeichnung vertikaler Augenbewegungen ist durch den Störeinfluß der Lider erschwert. Auch ist naturgemäß keine Aufzeichnung der Augenbewegung bei geschlossenen Lidern möglich.

3.3. Augenbewegungsmessung anhand der Cornealreflektion (Honeywell - Okulometer)

Hierbei werden Infrarotstrahlen mittels unsichtbarer Lichtquellen ausgesandt und durch TV-Kameras Pupillenzentrum bzw. Cornealreflektion lokalisiert. Mittels computergesteuerter Analyse können die geometrischen Koordinaten des Pupillenzentrums oder der Cornealreflektion registriert werden (MERCHANT UND MORISETTE 1974). Nachteile der TV-Methode liegen in der niedrigen Abfragerate von 30 Bildern/sec, so daß eine exakte Verlaufsanalyse von Sakkaden nicht möglich ist.

3.4. Messung von Augentorsionsbewegungen

Zu dieser Analyse wird die Doppel - Purkinje - Bildmethode benutzt. Es werden zwei Reflektionsorte an und im Auge gewählt, deren Reflektionen bei Augenbewegungen gleichzeitig beobachtet und registriert werden. Bei Translationsbewegungen des Auges erscheinen die Reflektionen gleichsinnig verlaufend, bei raddrehenden bzw. Torsionsbewegungen imponieren die Reflektionen unterschiedlich.

3.5. "Search Coil" - Technik

Die Methode dient vor allem zur wissenschaftlichen Messung von Augenbewegungen und wurde 1963 von ROBINSON vorgestellt.

- Hierbei werden den Patienten Haftschalen mit implantierten Metallringen eingesetzt. Der Kopf des Patienten wird innerhalb eines Magnetfeldes eingestellt und die Lage der Metallringe der Haftschalen in Relation zum Magnetfeld gebracht. Diese Beziehung wird einer computerisierten Auswertung zugeleitet und anschließend fortlaufend registriert.

Der Informationsgehalt der Ergebnisse hinsichtlich der Augenbewegungen ist sehr groß (7 Mbit/sec), stellt aber für klinische Anforderungen zu hohe Ansprüche an den apparativen Aufwand bei relativ hoher Störanfälligkeit.

Bei allen beschriebenen Techniken und Methoden zur Analyse der Okulomotorik bzw. zur Messung von Augenbewegungen können die verschiedensten Techniken zur Auswertung angeschlossen werden. Man kann von der einfachen Verstärkung der gemessenen Signale (DC- oder AC-Kopplung) und deren direkter Registrierung auf einem Papierschreiber bis zur Computeranalyse mit automatischer Berechnung etwa der Sakkadengeschwindigkeiten oder der Beschleunigungen variieren.

4. Einfluß von endogenen Stoffwechselprodukten und exogen zugeführten Substanzen auf sakkadische Augenbewegungen

Mit dem im vorigen Kapitel beschriebenen Methoden ist es möglich, auch zentrale Störungen quantitativ zu erfassen, die nur zu einer geringgradigen Veränderung des Augenbewegungsablaufs geführt haben.

Augenbewegungsstörungen, insbesondere Störungen der sakkadischen Augenbewegung, stellen nicht immer die Folge einer zentralen, intracraniellen Strukturschädigung (supra- oder infranukleär) dar, sondern können ebenso (reversible oder permanente) Symptome einer pharmakologischen bzw. toxischen Wirkung von exogen zugeführten Substanzen sein.

Verlangsamung der Maximalgeschwindigkeit von Sakkaden wurde beschrieben bei Tranquilizern der Benzodiazepamgruppe (ASCHOFF 1968; GENTLES und LLEWELLYN-THOMAS 1971) und bei Zufuhr von Alkohol (FRANK und KUHLO 1970). Hierbei traten zusätzlich cerebelläre Symptome als Wirkung des Alkohols auf. Es fanden sich Sakkadierungen der Blickfolgebewegungen (WILKINSON et al. 1974), und ASCHOFF (1968) konnte eine Sakkadenhypometrie nachweisen.

Weiterhin traten verlangsamte Maximalgeschwindigkeiten auch bei der Gabe von Barbituraten und Amphetaminen (FRECKER und LLEWELLYN-THOMAS 1974), sowie bei Scopolamin (BRANDT 1974a) auf. Bei einigen Substanzen, darunter Diazepam, Alkohol, Pentobarbital und D-Amphetamin, ließen sich sogar Dosiswirkungsbeziehungen zwischen Einnahmemenge und Größe der Sakkadenverlangsamung aufstellen. So nimmt die Maximalgeschwindigkeit um 9^{o}/sec für 0.01 mg Diazepam/kg Körpergewicht ab. Beim Alkohol zeigt sich eine Verminderung der Maximalgeschwindigkeit bei einer Blutkonzentration von 20 mg/100 ml um 30^{o}/sec, bei 50 mg/100 ml um 56^{o}/sec und bei 80 mg/100 ml um 68^{o}/sec. Diese eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehungen veranlaßten FRECKER und LLEWELLYN-THOMAS (1974),

sie als Indikator der Blutkonzentration von Diazepam, Pentobarbital und D-Amphetamin anzusehen.
Bei einigen pharmakologischen Substanzen fanden sich Sonderformen der verlangsamten Sakkadengeschwindigkeiten im Sinne einer internukleären Ophthalmoplegie (INO), d.h. ein isolierter Geschwindigkeitsverlust für das adduzierende Auge bei horizontalen Blickbewegungen. Dieses Phänomen ließ sich insbesondere für hohe bis toxische Dosen des Antikonvulsivums Diphenylhydantoin (Phenytoin^{R}) (COOK et al. 1981) und des trizyklischen Antidepressivums Amitryptillin (SNYDER et al. 1974) nachweisen. Beim Phenytoin wurde sogar bei Blutspiegeln zwischen 36 - 55 g/ml (SPECTOR et al. 1976) eine totale externe Ophtalmoplegie für horizontale und vertikale Blickbewegungen beobachtet.
Auch nicht medikamentös bedingte Müdigkeit (SCHMIDT et al. 1979) und Vigilanzminderungen verlangsamen die Maximalgeschwindigkeit rascher Augenbewegungen. Die klinische Differentialdiagnose verlangsamter Sakkaden umfaßt neben Medikamenteinwirkungen vor allem System- und Stoffwechselerkrankungen, die die pontine und mesencephale Formatio reticularis und/oder übergeordnete cerebelläre Kontrollzentren beeinflussen.
Neben exogen pharmakologischen sind auch endogen metabolisch induzierte Augenbewegungsstörungen beschrieben (COGAN et al. 1981).
Beim M. Gaucher (Zerebrosiderose) liegt eine Zerebrosidspeicherung vorwiegend im retikulo-endothelialen System, aber, insbesondere bei der infantilen Form, auch ein progredienter Zerebralbefall vor. In bezug auf die Okulomotorik finden sich horizontale Sakkadenverlangsamungen und die progressive Ophthalmplegie für den konjugierten Lateralblick (MILLER et al. 1973).
Eine vertikale Sakkadenstörung oder Blicklähmung, vor allem nach unten, in späteren Stadien auch horizontal verlangsamte

Sakkaden, wurden bei der Niemann - Pickschen Krankheit (Sphingomyelie) beobachtet, bei der es sich um eine pathologische Speicherung des Phosphatids Sphingomyelin handelt (NORMAN et al. 1967). Die infantile amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) beschränkt sich auf das Gehirn und die Ganglienzellen der Retina (typisch: bilateraler kirschroter Fleck der Makula), wobei das sogenannte pathologische Tay-Sachs-Gangliosid gespeichert wird. Bei der Analyse der Augenbewegungen (JAMPEL und QUAGLIO 1964) fielen vor allem tonische Blickdeviationen in Ruhe, Störungen der kontinuierlichen Folgebewegungen, fehlender optokinetischer Nystagmus und verlangsamte horizontale Blickzielbewegungen auf.

Beim M. Wilson (hepato-lentikuläre Degeneration), bei dem eine pathologische Speicherung von Kupfer in Leber (Zirrhose), Cornea (Kaiser-Fleischer'scher Cornealring) und Stammganglien vorliegt, wurden extreme Formen der Sakkadenverlangsamung bis zum Verlust sämtlicher rascher Augenbewegungen nachgewiesen (KIRKHAM und KAMIN 1974).

Bei der Abetalipoproteinämie, einer seltenen Stoffwechselstörung des intra- und extrazellulären Triglyceridtransports mit ZNS-Degeneration und Retinopathia pigmentosa, wurde in einem Fall eine sogenannte atypische Ophthalmoplegie mit begleitender Ptose beobachtet (COGAN et al. 1981).

Zu den neurologischen Systemerkrankungen, die durch Beteiligung des pontinen Hirnstammes zu Sakkadenverlangsamungen führen, gehört vor allem die Chorea Huntington, bei der die Störung vertikal stärker ausgeprägt ist und auch bei nicht erkrankten Familienmitgliedern vor Nachweis anderer extrapyramidaler Symptome meßbar sein kann (STARR 1967; OEPEN et al. 1981).

Auch beim Coma hepaticum (exzessive Erhöhung der Stickstoffverbindungen im Serum) wurden Störungen der Okulomotorik beobachtet. Durch okulovestibuläre Reize wurden Augenbewegungen ausgelöst, und es fanden sich vor allem Blickdeviatio-

nen und Adduktionsstörungen im Sinne einer inkompletten INO (CAPLAN und SCHEINER 1980). Diesen Störungen liegt wahrscheinlich eine toxische Schädigung des Hirnstamms zugrunde.

5. Ansatz und Zielrichtung

a.) Stoffwechselstörungen bzw. Intoxikationen, sofern sie das Nervensystem beeinflussen, können also zu Störungen der sakkadischen Augenbewegung führen.
Mit den beschriebenen Analyseverfahren der Augenbewegungen besitzt man eine hochsensible Meßtechnik.

b.) Es ist bekannt, daß der Diabetes mellitus (die häufigste Stoffwechselerkrankung der zivilisierten Welt) vor allem in späteren Stadien neben Angiopathien auch zu Polyneuropathien führt.

Es liegt daher nahe, mit der beschriebenen Technik der Augenbewegungsanalyse nach Störungen im Bewegungsablauf der Augen zu fahnden, die Ausdruck einer diabetischen Enzephalopathie sein könnten.

Störungen im elektrischen Erregungsablauf der Netzhaut (die man als vorgelagerten Hirnteil ansehen kann) sind bereits beschrieben. So findet man z.B. bei schwerer diabetischer Retinopathie eine Depression der b-Welle im Elektroretinogramm (ALGVERE 1968). Eine Komponente des ERG´s (die "oszillatorischen Potentiale") kann bereits pathologisch aufallen, wenn noch keine morphologischen (d.h. angiophatischen) Netzhautveränderungen vorliegen (YONEMURA et al. 1962; SIMONSEN 1968). Insbesondere die Veränderung der oszillatorischen Potentiale ohne morphologische Netzhautveränderungen deutet darauf hin, daß es beim Diabetes mellitus bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung zu subklinischen, neurophysiologisch meßbaren, zentralen Störungen kommen kann.

Das Ziel der vorgelegten Arbeit besteht nun darin, zu untersuchen, ob in einer genauen Analyse, vor allem der sakkadischen Augenbewegung, ein Äquivalent einer eventuellen diabetischen Enzephalopathie zu finden ist. Mononeuropathien (Symptom: Muskelparese) als Symptom einer höhergradigen Enzephaloneuropathie sind bereits beschrieben (BISCHOFF 1963, 1969; ERBSLÖH und SCHRADER 1969). In der Literatur finden sich jedoch keine Hinweise auf Störungen der Augenbewegungsdynamik, insbesonder in frühen Stadien des Diabetes mellitus. Es ist daher zu erwarten, daß eine eventuell vorhandene Störung für den Patienten zu keinen subjektiv bemerkbaren Symptomen (z.B. Doppelbilder) führt. Eine vielleicht vorhandene Störung dürfte sich lediglich als Abweichung eines Meßparameters von einem physiologischen Normalwert äußern. Es wurden demzufolge verschiedene Meßparameter der Augenbewegungen in einem Patientenkollektiv den gleichen Meßparametern in einem altersentsprechenden Normalkollektiv gegenübergestellt. Um die Diskriminierungsschwelle zur Aufdeckung eines pathologischen Augenbewegungsmusters zu erhöhen, wurde vor allem die Symmetrie der Augenbewegungen analysiert. Denn diese hat im Gegensatz zu absoluten Parametern (d.h. z.B. Sakkadenlatenz, Sakkadengeschwindigkeit) eine weitaus geringere inter- und intraindividuelle Streuung.

Die Arbeit beinhaltet bereits veröffentlichte Befunde (HENNEKES, PILLUNAT 1983; HENNEKES, PILLUNAT und HAMMERSTEIN 1983) und enthält darüberhinaus weitere wesentliche, noch nicht veröffentlichte Befunde.

METHODE

1. Untersuchungsbedingungen

Durch zwei, in einem Rundhorizont angebrachte, Fixierlämpchen, die ein schwach rotes Licht vor einem dunkelblauen, blendfreien Hintergrund emittierten, wurden rhythmische horizontale Blicksprünge vorgegeben. Die Versuchspersonen wurden gebeten, den alternierend aufleuchtenden Fixationspunkten mit den Augen zu folgen. Die Frequenz entsprach einem Blicksprung pro Sekunde und wurde über einen Winkel von 30° symmetrisch über die Primärposition festgelegt. Der Abstand zwischen der Cornea der Versuchsperson und den Fixierlämpchen wurde auf 120 cm justiert, wobei der Patient jedoch nicht wie bei anderen Untersuchungen (MACKENSEN 1958; SELHORST et al. 1976 a+b; TÄUMER et al. 1976) durch ein Beißbrettchen oder sonstige Kopffixierungen eingeengt wurde. Dies erschien als nicht notwendig, da weniger die Messung der absoluten Parameter der Blicksprunganalyse als der Vergleich zwischen beiden Augen im Vordergrund stand.
Während des Untersuchungsablaufs saß der Patient auf einem höhenverstellbaren Stuhl, so daß sich die Fixationsleuchten immer in Augenhöhe befanden. Alle Untersuchungen wurden in einem durch Leuchtstoffröhren gleichmäßig beleuchteten Raum durchgeführt; durch Tageslicht bedingte Schwankungen waren damit ausgeschlossen.
In Hinblick auf spätere Ergebnisse wurde der sogenannte "Visiertest" zur Feststellung der monokularen Dominanz durchgeführt.
Die monokulare Dominanz ist das sensorische Überwiegen eines Auges. Es handelt sich dabei wie bei der Händigkeit (Rechts- oder Linkshänder) um eine angeborene Anlage. Im Visiertest mußte der Patient eine Visitenlampe fixieren und mit beidseitig geöffneten Augen seinen Daumen so halten, daß er den Fixationspunkt (Visitenlampe) weitgehend abdeckte. Nun deckte man das linke Auge des Patienten ab. Verdeckt danach der Daumen noch immer die anvisierte Lampe, so ist der Patient rechtsäugig; rückt der Daumen hingegen neben den Fixierpunkt, dann liegt Linksäugigkeit vor. Entsprechend verhält es sich beim Verdecken des rechten Auges.

2. Registriermethoden

2.1 Elektrookulographische Registrierung

Der elektrische Dipol des Auges bzw. die durch die Blicksprünge induzierten Spannungsänderungen wurden über eine Hautelektrode mit einem Durchmesser von 0.5 cm (FA. Beckmann) an der Schläfe (differente Elektrode) gegen eine Referenzelektrode am Ohrläppchen abgeleitet. An der Schläfe wurden zentral perforierte Kleberinge (Ø 1cm) benutzt, in deren Zentrum die Elektrode eingelassen und mittels eines Klebebandes fixiert wurde, am Ohrläppchen eine Silberklammer. Der Hautübergangswiderstand wurde mittels einer handelsüblichen Elektrodenpaste herabgesetzt. Als Erdungselektrode diente eine, an einer Nachkenfalte befestigte Silberklammer (Abb. 7).

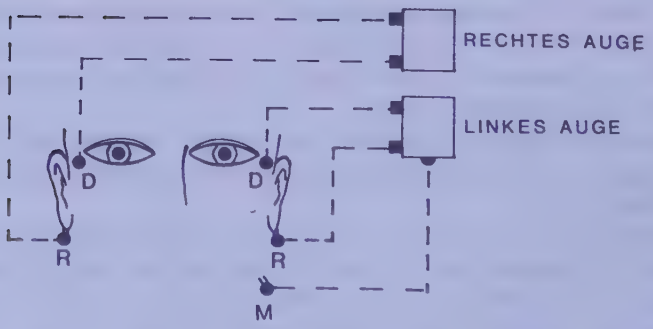

Abb.7: Modifizierte Elektrodenanordnung für die monokulare Ableitung mittels EOG (ENG) -Methodik
D.= differente (Schläfen-)elektrode; R = indifferente (Ohrläppchen-) Elektrode; M = Erdungselektrode

2.2 Photooptische Registrierung (Abb.8)

Verwandt wurde das Gerät "Eye-trac" der Firma "Applied Science". Es handelt sich dabei um ein modifiziertes Brillengestell, in das am unteren Rand jeweils drei ca. 0.5 cm im Durchmesser große, horizontal und vertikal justierbare photooptische Elemente (je ein IR-Emittor und je zwei IR-Sensoren) befestigt sind (TÄUMER et al. 1976; HAMANN 1979; CARPENTER 1977). Vor jedem Untersuchungsgang wurde das Gerät wie eine Brille aufgesetzt und mittels eines um den Kopf gelegten Haltebandes fixiert.
Die Infrarotelemente (3 Stück pro Auge) wurden, nach Augen getrennt, auf den unteren Limbusrand des entsprechenden Auges justiert, ohne das Auge selbst zu berühren. Eine Beeinträchtigung der freien Augenbeweglichkeit war somit ausgeschlossen.
Die durch Fixationsleuchten vorgegebenen Augenbewegungen wurden nun mittels Infrarotreflexion am unteren Limbus corneae registriert.

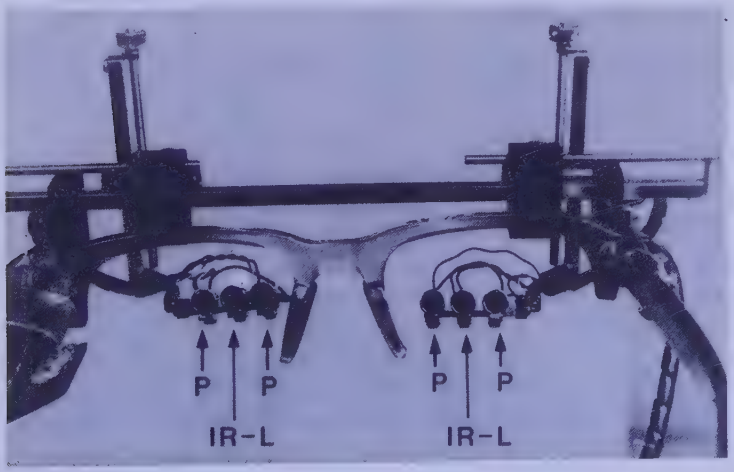

Abb.8: Modifiziertes Brillengestell mit IR (infrarot)-Lichtquelle und Photosensoren (Fa. Applied Science) zur photooptischen (photoelektronystagmographischen) Registrierung.
IR - L = Infrarotlichtquelle; P = IR-Sensoren

2.3. Dokumentations- und Verarbeitungsverfahren

Die aus den prinzipiell verschiedenen Untersuchungsmethoden abgeleiteten Signale wurden gleichartig elektronisch verarbeitet und registriert (ONG und HARMAN 1979). Bei beiden Techniken wurden die Signale auf einen Vorverstärker (Siemens Universalverstärker 854) gegeben, bei dem Zeitkonstante, sowie obere und untere Grenzfrequenz konstant gehalten wurden (Abb. 9 und Abb. 10)

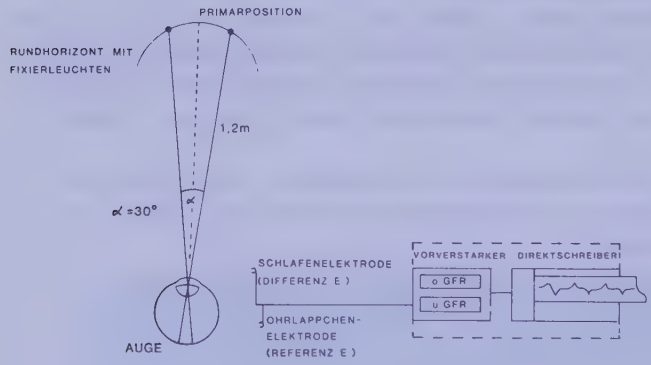

Abb. 9: Blockschaltbild der Versuchsanordnung bei elektrookulographischer (elektronystagmographischer) Registriermethodik (Einzelheiten s. Text)

Die verstärkten Signale zeichnete entweder ein Zwei-Kanal-Direktschreiber (Fa. Schwarzer) auf oder ein Mehrkanal-Spritzdrüsenschreiber (Siemens-Mingograph), beide mit einer Transportgeschwindigkeit des Papiers von 100 mm/sec. Grundsätzlich wurden die Signale des rechten Auges auf dem oberen Kanal, die des linken Auges auf dem unteren Kanal aufgezeichnet. Weiterhin zeigte der Rechtsblick einen Ausschlag nach oben, der Linksblick einen Ausschlag nach unten auf der Registrierung.
Teilweise erfolgte in einigen Fällen eine Aufzeichnung auf ein Bandgerät (Bell and Howell), das es ermöglichte, einzelne Untersuchungsschritte beliebig wieder abzuspielen, mittels der o.g. Technik zu dokumentieren und auszuwerten.

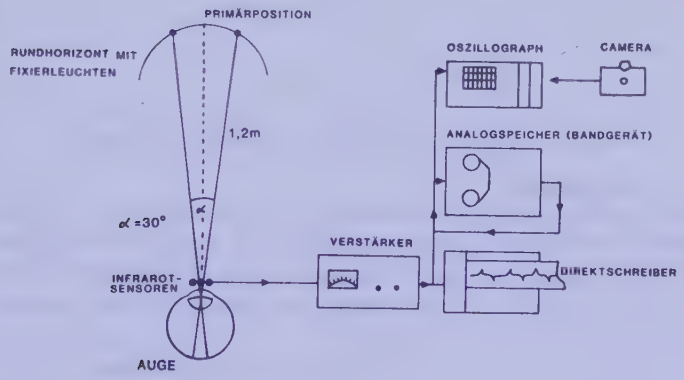

Abb. 10: Blockschaltbild der Versuchsanordnung bei photooptischer (= photo-elektronystagmographischer) Registriermethodik (Einzelheiten s. Text)

Da es relativ schwer ist, das Ende einer Sakkade zu definieren, da üblicherweise die schnelle Komponente (=Sakkade) kontinuierlich in die langsame Komponente (Fixationsbewegung) übergeht (Abb. 11), wurde ohne Beeinträchtigung des Symmetrieprinzips das Ende einer Sakkade durch elektronische Differenzierung des Positionssignals mit einer hohen Zeitkonstante (AC-Kopplung T = 1 s) bestimmt.

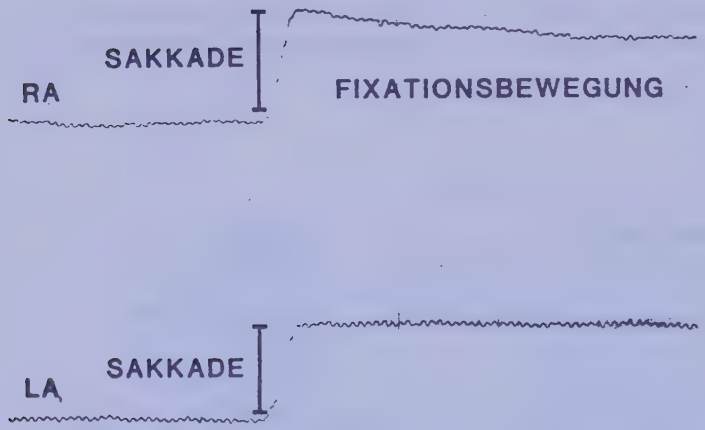

Abb. 11: Aufzeichnung einer Fixationsbewegung und einer sakkadischen Blickbewegung nach rechts bei einer jugendlichen Normalperson. Die Registrierung erfolgte mittels photooptischer Methode und DC-Kopplung.

Unter diesen elektronischen Bedingungen wurden langsame Drift-ten unterdrückt, und es ergibt sich für jedes Auge ein zeitlich gut definiertes Maximum, das in erster Näherung das Ende einer Sakkade beschreibt. (Abb. 12).

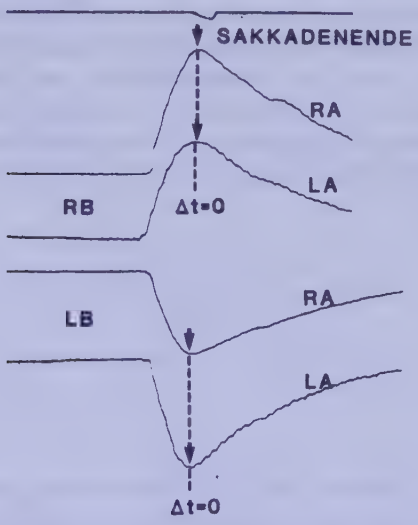

Abb. 12: Aufzeichnung einer sakkadischen Augenbewegung nach rechts (oben) und nach links (unten). Es handelt sich um die Blickbewegung einer jugendlichen Normalperson. Die Registrierung erfolgte mittels elektrokulographischer Methode und AC-Kopplung (T = 1 s). Der Pfeil markiert das Sakkadenende. (RB=RECHTSBLICK; LB=LINKSBLICK)

Bei beiden Registriermethoden, d.h. sowohl bei der elektrookulographischen als auch bei der photooptischen, war eine ausgezeichnete zeitliche Koinzidenz beider Registrierkanäle gegeben. Beide Methoden boten weiterhin einen zufriedenstellenden Frequenzgang.

Großer Wert wurde auf eine Registrierung der Blicksakkaden gelegt, die es erlaubte, das dynamische Verhalten eines jeden Auges ohne methodische Artefakte durch Übersprechverhalten des Partnerauges zu registrieren.
Zur Überprüfung des Übersprechverhaltens des Partnerauges wurde ein Patient untersucht, dem wegen eines malignen Tumors das rechte Auge entfernt wurde. Zu überprüfen war nun, ob das gesunde Auge die zu erwartende isoelektrische Kurve des entfernten Auges in irgendeiner Art und Weise beeinflußt. Wie in Abb. 13 und Abb. 14 dargestellt, fand sich sowohl bei elektrookulographischer als auch bei photooptischer Technik keinerlei Artefakt.

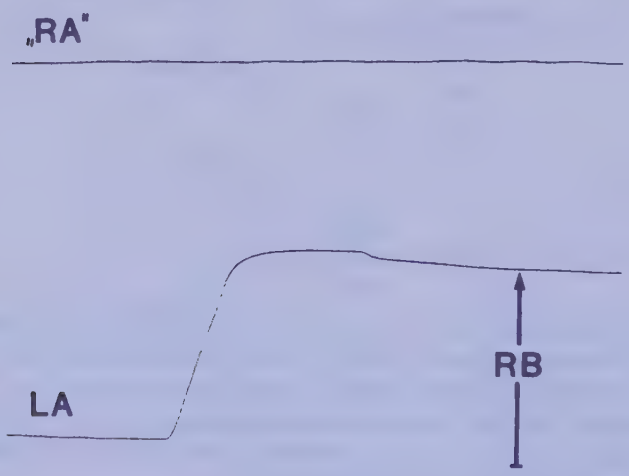

Abb. 13: Darstellung einer sakkadischen Augenbewegung nach rechts bei einem Patienten nach Entfernung des rechten Auges. Die Registrierung erfolgte mit elektrookulographischer Methodik und DC-Kopplung.
Es zeigt sich kein Übersprechen des erhaltenen Auges auf die isoelektrische Registrationskurve aus dem Bereich des entfernten (rechten) Auges. (RA = "rechtes Auge"; LA = linkes Auge; RB = Rechtsblick)

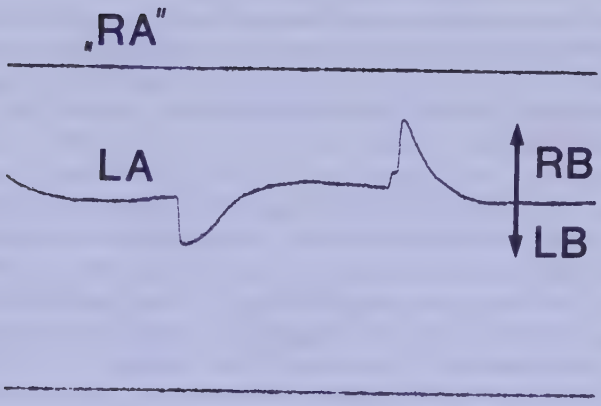

Abb. 14: Darstellung sakkadischer Augenbewegungen nach rechts und links bei einem Patienten nach Entfernung des rechten Auges. Die Registrierung erfolgte mit photooptischer Methode und AC-Kopplung (Zeitkonstante T = 0.1 s).
Es zeigt sich auch bei dieser kritischen Bedingung kein Übersprechen des erhaltenen linken Auges auf die isoelektrische Registrationskurve aus dem Bereich des entfernten rechten Auges.
(RA = "rechtes Auge"; LA = linkes Auge; LB = Linksblick; RB = Rechtsblick)

3. Versuchspersonen

3.1. Untersuchungskollektiv

Untersucht wurden insgesamt 41 insulinpflichtige Diabetiker vom klinischen Typ I (KEEN und TANG FUI 1982). Es handelte sich um 23 Frauen und 18 Männer, die zwischen dem dritten und dreißigsten Lebensjahr an einem manifesten insulinpflichtigen Diabetes mellitus erkrankten, wobei die sehr heterogene Diabesdauer zwischen zwei Monaten und dreißig Jahren lag.

Das Alter der untersuchten Patienten belief sich im Mittelwert auf 27 Jahre, wobei die jüngste 12 Jahre und der älteste 44 Jahre alt waren. Bei der im allgemeinen willkürlichen Auswahl der Patienten wurde jedoch besonderer Wert darauf gelegt, daß die beidseitige monokulare Sehschärfe 0.6 nicht unterschritt und daß die Patienten nicht an opthalmologischen Erkrankungen (Ausnahme: Retinopathia diabetica) litten.

Bei sechs der 41 untersuchten Patienten erfolgte die Blutzuckereinstellung mittels einer Insulinpumpe (CSII-Therapie - continuous subcutaneous insulin infusion).

3.2 Normalkollektiv

Als Normalkollektiv zur Gewinnung physiologischer Daten über Augenbewegungen und zum Vergleich mit der Untersuchungsgruppe der Typ I-Diabetiker wurden fünfundzwanzig gesunde, jugendliche Personen untersucht, deren Alter zwischen 20 und 30 Jahren lag.

Diese Gruppe teilte sich auf in 18 Frauen und 7 Männer. Auch in diesem Kollektiv wurde besonderer Wert auf eine beidseitige monokulare Sehschärfe gelegt, die 0.6 nicht unterschritt. Zudem war sichergestellt, daß die Normalpersonen weder an systemischen Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie litten, noch opthalmologische Erkrankungen oder größere Refraktionsanomalien bei ihnen vorlagen.

4. Auswertung

Von jeder der untersuchten Personen (Diabetiker und Normalpersonen = 66) wurden durchschnittlich 20 horizontale Blicksprünge (Sakkaden) elektrookulographisch bzw. photooptisch registriert. Aus diesen Aufzeichnungen im 5 ms Raster wurden Mittelwerte gebildet, da eine physiologische Variabilität bei Daten der Augenbewegungen bekannt ist (BALOH et al. 1975 a + b; BARTZ 1962; HYDE 1959; BOGHEN et al. 1974; CHILDRESS and JONES 1973; DITCHBURN und FOLEY-FISHER 1967).

Die Amplituden der Sakkaden wurden konstant gehalten. Es wurden gleich viele Sakkaden nach rechts wie nach links äquivalenter Amplitude ausgewertet, um eventuell vorhandene blickrichtungsabhängige Veränderungen der Augenbeweglichkeit zu unterdrücken.

Bei den vorliegenden Blicksprüngen (Sakkaden), die einer Amplitude von 30° entsprechen, wurden die Symmetrien im Bewegungsablauf zwischen rechtem und linkem Auge in verschiedenen Parametern untersucht:

1.) Der Sakkadenbeginn konnte durch die hohe Transportgeschwindigkeit des Papierschreibers (100 mm/s) und die Möglichkeiten der elektronischen Differenzierung als Zeitpunkt des Abhebens der Registrationskurve von der isoelektrischen Linie sehr genau bestimmt werden.

Nach getrennter Bestimmung des Sakkadenbeginns bei rechtem und linkem Auge wurden diese ermittelten Zeitpunkte miteinander verglichen und etwaige Differenzen in der zeitlichen Koinzidenz zwischen beiden Augen festgehalten und in ms angegeben. Diese Differenzen wurden über die Anzahl der 40 ausgewerteten Blicksprünge pro Versuchsperson aufsummiert und ein arithmetischer Mittelwert gebildet.

2.) Das Ende einer Sakkade zu definieren ist schwierig, da die sakkadische Augenbewegung bei DC-gekoppelter Registrie-

rung kontinuierlich in die Fixationsbewegung übergeht. Aus diesem Grund wurde eine elektronische Verfälschung (AC-Kopplung) des Ausgangs bzw. des Positionssignals mit einer hohen Zeitkonstante T = 1 s gewählt. Ein solches Signal besitzt ein zeitlich gut zu definierendes Maximum, das in erster Näherung dem Sakkadenende entspricht. Das Sakkadenende wurde an beiden Augen bei Rechts- und bei Linksblick auf zeitliche Koinzidenz, d.h. Symmetrie hin überprüft und etwaige Differenzen in ms festgehalten. - Für den Wert der Asymmetrie des Sakkadenendes wurde aus der vorliegenden Anzahl der Blicksprünge pro Person ein Mittelwert errechnet.

3.) Der absolute Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit wurde nicht durch elektronische Differenzierung bestimmt, da dies aus Gründen einer zuverlässigen Eichung für den Patienten zu ermüdend und damit nicht klinisch praktikabel war. Der absolute Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit wurde lediglich wie folgt festgestellt:
Nach Anlegen einer Tangente an den Wendepunkt der DC-Sakkadenregistrierung berechnete man die Steigung der Tangente analog der Bestimmung eines Steigungsdreiecks. Diese Steigung wurde in Relation zur Höhe der definierten Sakkade gesetzt. Die gefundenen Werte wurden über die Anzahl der gemessenen Sakkaden pro Versuchsperson gemittelt.

4.) Der Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit entspricht dem Maximum des differenzierten Positionssignals und ist somit relativ zuverlässig zu ermitteln. Die Zeitpunkte wurden bei beiden Augen bestimmt, etwaige Differenzen bzw. Asymmetrien über die Blicksprünge pro Person aufsummiert und daraus der arithmetische Mittelwert errechnet.

5.) Bezüglich der Erfassung allgemeiner, klinischer und laborchemischer Parameter wurden bei allen untersuchten Patienten die aus einer Diabetesklinik stammenden Krankenakten auf verschiedene Daten und Aspekte hin analysiert. Es wurde ausgewertet:

- Blutzucker am Untersuchungstag
- Diabetesdauer
- Geschlecht
- Alter bei Manifestation des Diabetes mellitus
- Familienanamnese bezüglich des Diabetes mellitus
- Alter
- Hypoglykämiehäufigkeit pro Monat
- HbA_{Ic}-Wert am Untersuchungstag
- Auftreten von Angiopathien
- Auftreten von Nephropathien
- Uringlukose am Untersuchungstag
- Träger einer Insulinpumpe (CSII-Therapie)
- Stadium der diabetischen Netzhautveränderung

Diese allgemeinen, klinischen und laborchemischen Parameter wurden in Beziehung zu den gefundenen Ergebnissen gesetzt.

ERGEBNISSE

Durch Überprüfung des Bewegungsablaufes beider Augen bezüglich der Symmetrie einer raschen Blickzielbewegung (Sakkade) soll im folgenden versucht werden, mögliche Unterschiede zwischen einem Kollektiv juveniler Diabetiker und einem Kollektiv altersentsprechender Normalpersonen herauszufinden.

1. Blicksprungasymmetrien bei Normalpersonen

1.1 Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenbeginns

Die zeitliche Symmetrie der Augenbewegung bei Sakkadenbeginn, d.h. der Start der sakkadischen Augenbewegung, weist innerhalb des Normalkollektivs (25 jugendliche gesunde Normalpersonen) eine eng gestreute Verteilung mit einem Maximum bei fünf Millisekunden auf. Der Mittelwert der zeitlichen Verzögerung zwischen beiden Augen beträgt bei Abheben der Sakkadenregistrierung von der Grundlinie $\bar{x}$=3ms, die Spannbreite liegt zwischen 0 und 10 ms, und die Verteilung stellt sich wie folgt dar:

Anzahl der Normalpersonen	Differenz d.Sakkadenbeginns (ms)
11	0
13	5
1	10
25	$\bar{x}$=3ms

Tabelle 1

Bei Überprüfung dieser Asymmetrien, insbesondere der ausgeprägteren, läßt sich keinerlei Beziehung zur Blickrichtung herstellen (Abb. 15; 16). Sowohl bei Rechts- wie bei Linksblick ist, sofern eine Asymmetrie überhaupt vorliegt, das gleiche Auge betroffen.

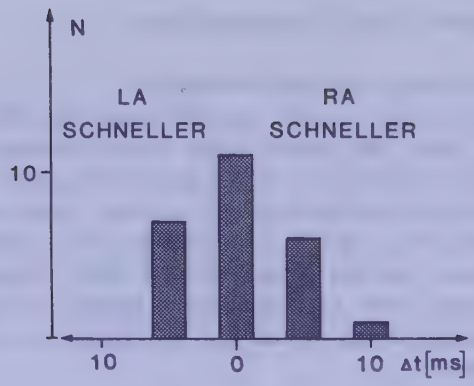

Abb. 15: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenbeginns von 25 jugendlichen Normalpersonen bei Linksblick.
Bei 11 Personen findet sich keine meßbare Asymmetrie (Δt=0ms). Bei manifesten Asymmetrien (Δt=10ms) findet sich gleich häufig eine Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

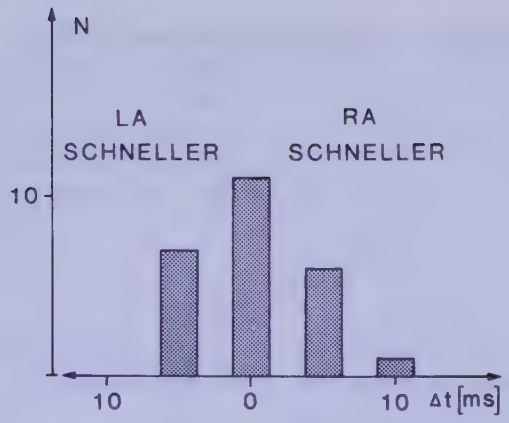

Abb. 16: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenbeginns von 25 jugendlichen Normalpersonen bei Rechtsblick.
Bei 11 Personen findet sich keine meßbare Asymmetrie (Δt=0ms). Bei manifesten Asymmetrien (Δt=10ms) findet sich gleich häufig eine Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

1.2 Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenendes

Bei der Auswertung des Sakkadenendasymmetrie (SEA) der 25 jugendlichen Normalpersonen schwankte diese in sehr engen Grenzen. Es wurde eine zeitliche Asymmetrie zwischen beiden Augen von Null bis zehn Millisekunden beobachtet, wobei der Mittelwert über das gesamte Normalkollektiv $\bar{x}$=3,4 ms betrug. Die genaue Verteilung des SEA bei jugendlichen Normalpersonen zeigt folgende Aufstellung:

Anzahl d. Normalpersonen	Sakkadenendasymmetrie (ms)
10	0
12	5
3	10
25	$\bar{x}$=3,4 ms

Tabelle 2:

Eine graphische Darstellung (Abb.: 17) verdeutlicht die enge Streuung der Sakkadenendasymmetrie in diesem Kollektiv.

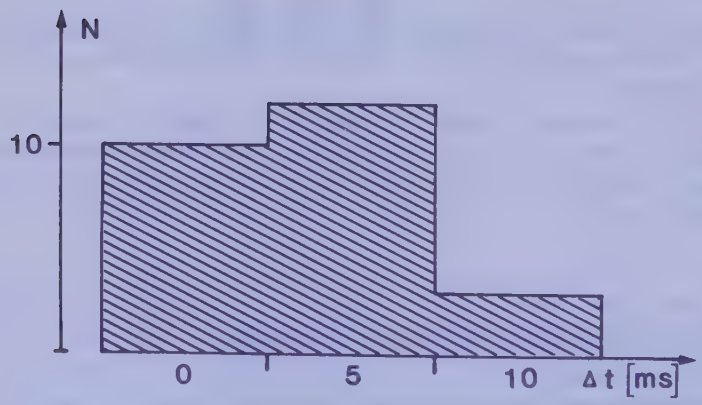

Abb. 17: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenendes von 25 jugendlichen Normalpersonen. Bei 10 Personen findet sich keine meßbare Asymmetrie (Δt=0ms). 12 Personen weisen eine Asymmetrie von Δt=5ms und 3 Personen eine Asymmetrie von Δt=10ms auf.

Die Abbildungen 18 und 19 schlüsseln diese Verteilung bezüglich Links-und-Rechtsblick auf. In der Abbildung 18 zeigt sich, daß bei Linksblick im untersuchten Normalkollektiv gleich häufig das rechte und linke Auge von der Symmetrie der Bewegung ($\Delta t=0$) abweicht. Die Abbildung 19 zeigt die gleichen Verhältnisse für die konjugierte Blickbewegung nach rechts.

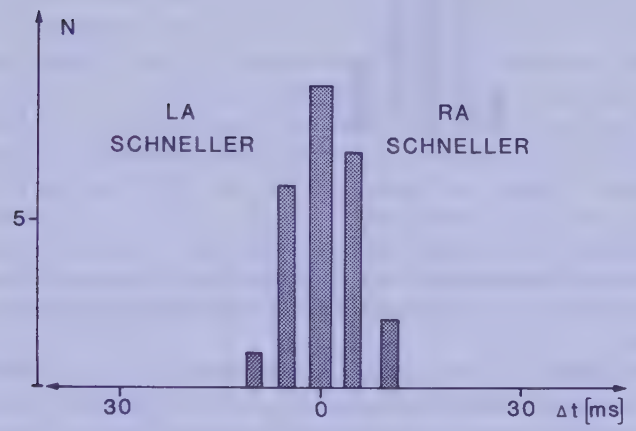

Abb. 18: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenendes von 25 jugendlichen Normalpersonen bei Linksblick.
Bei 10 Personen findet sich keine meßbare Asymmetrie ($\Delta t=0ms$). Bei manifesten Asymmetrien ($\Delta t=10ms$) findet sich gleich häufig eine Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

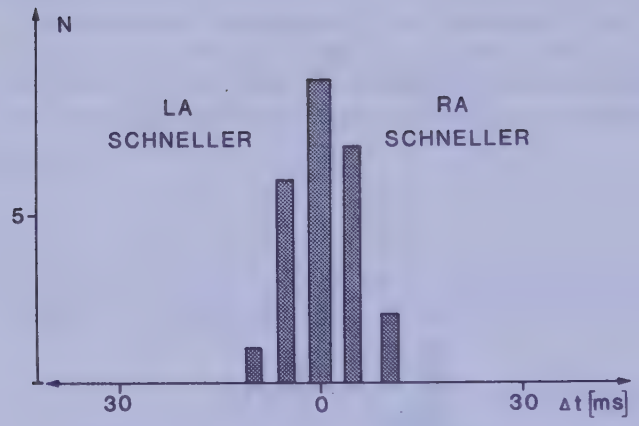

Abb. 19: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenendes von 25 jugendlichen Normalpersonen bei Rechtsblick.
Bei 10 Personen findet sich keine meßbare Asymmetrie (Δt=0ms). Bei manifester Asymmetrie (Δt=10ms) findet sich etwa gleich häufig eine Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

1.3 Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit

Wie bereits im Kapitel "Methode" geschildert ist die direkte Messung der absoluten Sakkadengeschwindigkeit durch elektronische Differenzierung am Patienten aus Gründen der Eichung schwierig.

Ein graphische Analyse des Positionssignals (Steigung im Wendepunkt) ist aus rein methodischen Gründen sehr ungenau. Darüberhinaus unterliegt die maximale Sakkadengeschwindigkeit einer extrem hohen intra-(Vigilanz) und -interindividuellen Streuung. Eine entsprechende Auswertung erbrachte keinerlei verwertbare Ergebnisse.

1.4 Zeitliche Koinzidenz der maximalen Sakkadengeschwindigkeit

Die zeitliche Koinzidenz des Zeitpunktes der maximalen Sakkadengeschwindigkeit beider Augen ist leichter zu messen. Sie ergibt sich aus dem gut definierten Maximum der I. Ableitung der elektronischen Differenzierung des Positionssignals.
Die Asymmetrie des Zeitpunktes der maximalen Sakkadengeschwindigkeit streute qualitativ ähnlich wie die Sakkadenendasymmetrie in sehr engen Grenzen. Der Mittelwert betrug im Normalkollektiv $\bar{x}$=2.8 ms, wobei sich eine Spannweite von null bis zehn Millisekunden beobachten ließ. Eine genaue Verteilung gibt folgende Tabelle wieder.

Anzahl d.Normalpersonen	Asymmetrie z. Zeitpunkt d. maximalen Sakkadengeschwindigkeit
12	0 ms
12	5 ms
1	10 ms
25	$\bar{x}$ = 2,8 ms

Tabelle 3

Auch bei der Analyse der Asymmetrie hinsichtlich der verschiedenen Blickrichtungen (Rechts- bzw.-Linksblick; Abduktions- bzw.-Adduktionsbewegungen) ließ sich die Analogie zu den o.g. Parametern weiter verfolgen, insofern, als sich keinerlei Bevorzugung eines Auges bzw. einer Blickrichtung darstellen ließ.

2. Blicksprungasymmetrien bei juvenilen Diabetikern

Analog zur geschilderten Blicksprungsanalyse bei Normalpersonen, wurden die Augenbewegungen juveniler insulinpflichtiger Diabetiker (Typ I) untersucht.

- Es wurden junge Diabetiker ausgewählt, deren monokulare Sehschärfe mehr als 0.6 betrug und die keine gröberen ophtalmologischen Erkrankungen aufwiesen. - Bei den jugendlichen Diabetikern ist darüberhinaus eine Multimorbidität, wie sie häufig bei älteren Personen, insbesondere bei Altersdiabetikern (Typ II) auftritt, weitgehend unwahrscheinlich.

Auch ergibt sich der Vorteil einer weitgehend vergleichbaren Stoffwechsellage unter den juvenilen Diabetikern, die ja alle einen sich in der Jugend manifestierenden, insulinpflichtigen Diabetes mellitus aufwiesen.

Es wurden nun die Ergebnisse der Blickparameter bei Diabetikern mit denen des Normalkollektivs verglichen, um eventuell vorhandene Unterschiede herauszuheben.

2.1 Zeitliche Koindizenz des Sakkadenbeginns

Genau wie im Normalkollektiv weist auch im Kollektiv der jugendlichen Diabetiker die zeitliche Symmetrie der Augen zu Sakkadenbeginn eine eng gestreute Verteilung auf.

- Die zeitliche Verzögerung zwischen rechtem und linkem Auge zu Sakkadenbeginn, d.h. das Abheben der Registrationskurve von der Grundlinie, beträgt im arithmetischen Mittelwert $\bar{x} = 4.63$ ms bei einer Spannweite von null bis zehn Millisekunden, was sich in einer genauen Verteilung so darstellt:

Anzahl der Diabetiker	Asymmetrie bei Sakkadenbeginn
8	0 ms
28	5 ms
5	10 ms
41	$\bar{x}$ = 4,63 ms

Tabelle 4

Diese entspricht in etwa den Ergebnissen im Normalkollektiv. Die Differenz in Bezug auf die arithmetischen Mittelwerte (Normalkollektiv: $\bar{x}$ = 3 ms ; Diabetikerkollektiv: $\bar{x}$ = 4.63 ms) läßt sich am ehesten durch den größeren Stichprobenumfang des Diabetikerkollektivs erklären.
Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen der Verteillung im Normalkollektiv und im Diabetikerkollektiv nicht.

Bei Überprüfung der gefundenen Werte in Bezug auf die jeweilige Blickrichtung (Links-oder-Rechtsblick) fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Abb. 20 und 21) zwischen Diabetiker und Normalpersonen, so daß angenommen werden muß, daß es sich sowohl im Normalkollektiv wie auch im Diabetikerkollektiv bei Verzögerungen zwischen beiden Augen zu Sakkadenbeginn um physiologische Normvarianten handelt.

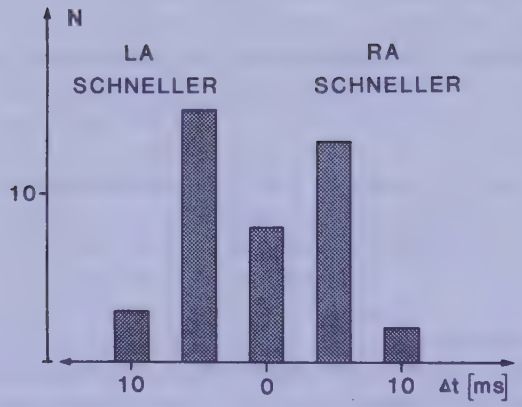

Abb. 20: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenbeginns von 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern bei Linksblick.
Bei 8 Personen findet sich keine meßbare Asymmetrie (Δt=0ms). Bei manifester Asymmetrie (Δt=10ms) findet sich eine gleich häufige Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

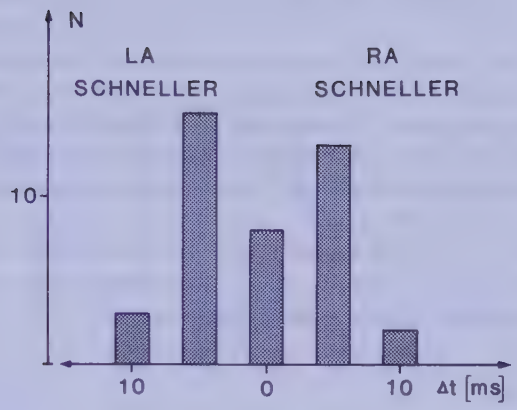

Abb. 21: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenbeginns von 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern bei Rechtsblick.

2.2 Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit

Für den Betrag der maximalen Sakkadengeschwindigkeit im Diabetikerkollektiv gelten die gleichen Voraussetzungen wie schon unter 1.3 für das Normalkollektiv beschrieben.
Das Verteilungsmuster zeigt Werte mit einer so extremen Streuung, daß auf eine genauere Analyse verzichtet wurde.

2.3 Zeitliche Koinzidenz der maximalen Sakkadengeschwindigkeit

Im Kollektiv der juvenilen Diabetiker läßt sich im Gegensatz zu den vorher behandelten Parametern ein deutlicher Unterschied zum Normalkollektiv nachweisen. - Die zeitliche Verzögerung zwischen rechtem und linkem Auge zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit beträgt im arithmetischen Mittelwert $\bar{x}$ = 15 ms (Abb.: 22).
Dieser Wert zeigt somit gegenüber den anderen bisher untersuchten Daten einen geringen aber deutlichen Unterschied zum arithmetischen Mittelwert im Normalkollektiv.

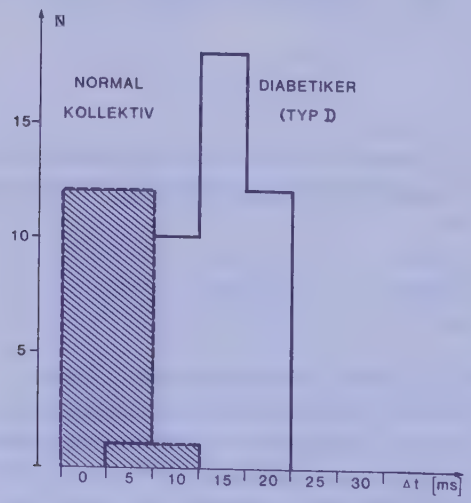

Abb. 22: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie zum Zeitpunt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit bei 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern.
(Schraffiert: Kollektiv der 25 jugendlichen Normalpersonen)
Es zeigt sich bei den untersuchten Diabetikern eine weitaus breiter gestreute Asymmetrieverteilung ($\Delta t \geq 5$ ms), als im Normalkollektiv (schraffiert).

Die genaue Verteilung des Asymmetrien zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit veranschaulicht folgende Tabelle:

Anzahl der Diabetiker	Asymmetrie zum Zeitpunkt der max.Sakkadengeschwindigkeit
1	5 ms
10	10 ms
18	15 ms
12	20 ms
41	$\bar{x}$ = 15 ms

Tabelle 5

In der Analyse des Verhaltens der beobachteten zeitlichen Verzögerungen bei verschiedenen Blickrichtungen (Links- bzw. Rechtsblick; Abduktions- bzw. Adduktionsbewegung) stellt sich keine Bevorzugung eines Auges oder einer Blickrichtung im Diabetikerkollektiv dar, d.h. im Diabetikerkollektiv war das linke und das rechte Auge etwa gleich häufig von der zeitlichen Verzögerung zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit betroffen.
Im individuellen Patienten jedoch zeigt sich, daß immer konstant ein Auge, unabhängig von der Blickrichtung "nachhinkt".

2.4 Zeitliche Koinzidenz des Sakkadenendes

Für das Kollektiv der jugendlichen Diabetiker ergab sich ein sehr breit gestreutes Verteilungsmuster der zeitlichen Koinzidenz zum Sakkadenende (SEA).
Die bereits zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit beobachteten Differenzen zwischen beiden Augen zeigten sich zum Sakkadenende wesentlich ausgeprägter (Abb.: 23).
Der arithmetische Mittelwert beträgt $\bar{x}$ = 18.3 ms und liegt somit noch um 3.3 ms höher als zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit.

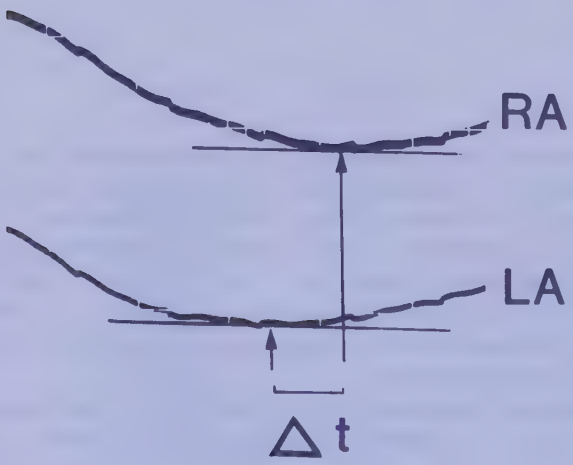

Abb. 23: Darstellung einer sakkadischen Augenbewegung (30°) nach links. - Die Registrierung erfolgte mittels photooptischer Methodik und AC-Kopplung (T = 1 s).
Es zeigt sich bei diesem Linksblick eine konstante Asymmetrie der Sakkadenenden zwischen RA und LA (Δ t). (Vgl. Abb.12: Darstellung des zeitlichen Zusammenhanges der Sakkadenenden zwischen RA und LA bei einer jugendlichen Normalperson).
(RA = rechtes Auge; LA = linkes Auge)

In der Verteilung (Abb.: 24) ergab sich eine Spannweite von 5 - 35 ms mit einem Maximum bei 20 ms. Eine genaue Aufschlüsselung der Verteilung ergibt die folgende Tabelle:

Anzahl der Diabetiker	Sakkadenendasymmetrie
1	5 ms
7	10 ms
10	15 ms
13	20 ms
3	25 ms
6	30 ms
1	35 ms
41	$\bar{x}$ = 18.3 ms

Tabelle 6

Der o.g. arithmetische Mittelwert ergibt sich aus 1640 Sakkadenauswertungen (= 40 Sakkaden/Diabetiker) und stellt somit eine verläßliche Grundlage dar.
Auch bei der Sakkadenendasymmetrie im Diabetikerkollektiv wurde versucht, eventuell vorhandene Bevorzugung eines Auges oder einer Blickrichtung (Rechts-oder-Linksblick/Abduktions-oder-Adduktionsbewegung) zu finden (Abb.: 25 und 26).

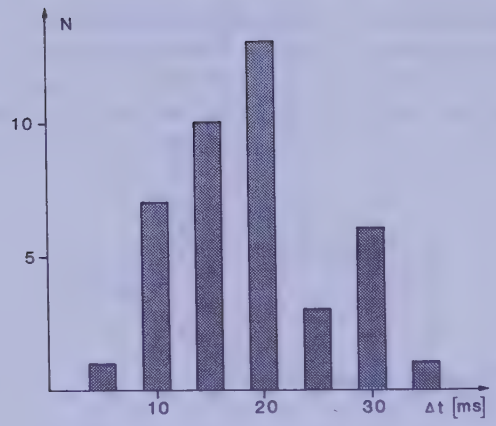

Abb. 24: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenendes bei 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern. Die Asymmetrien betragen zwischen Δt=5ms und Δt=35ms. Der arithmetische Mittelwert befindet sich bei Δt=18,9 ms Asymmetrie zwischen linkem und rechtem Auge.

Diese ließ sich aber wie bei allen anderen Parametern dieser Blicksprunganalyse, auch im Diabetikerkollektiv nicht nachweisen. Beim einzelnen Patienten jedoch "hinkte" stets das gleiche Auge, unabhängig von der Blickrichtung nach.

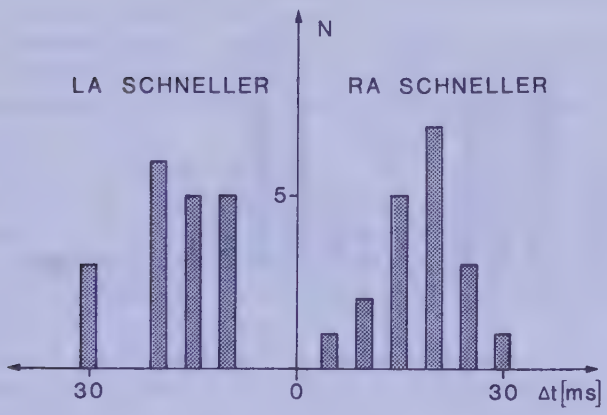

Abb. 25: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadenendes von 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern bei Rechtsblick.
Bei allen Personen findet sich eine meßbare Asymmetrie ($\Delta t \neq 0$ms). Bei allen Asymmetrien (Δt=5-35ms) findet sich etwa gleich häufig eine Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

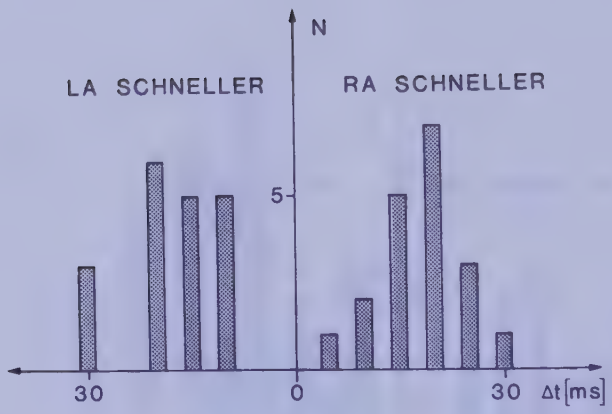

Abb. 26: Verteilungsfunktion des Mittelwertes der Asymmetrie des Sakkadendendes von 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern bei Linksblick.
Bei allen Personen findet sich eine meßbare Asymmetrie ($\Delta t \neq 0ms$). Bei allen Asymmetrien ($\Delta t = 5\text{-}35ms$) findet sich etwa gleich häufig eine Bevorzugung des rechten und des linken Auges.

Soweit es die Kooperationsfähigkeit der untersuchten Patienten zuließ wurde, wie o.g. (s. Methode) beschrieben, das jeweilige Führungsauge bestimmt.
Es ergab sich, daß - soweit prüfbar - das nicht geführte Auge nachhinkte.

2.5 Vergleichende Darstellung

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit, vor allem jedoch am Sakkadenende im Kollektiv juveniler Diabetiker häufiger eine deutliche Asymmetrie zwischen rechtem und linkem Auge auffällt, als im Normalkollektiv.
Dies ist als wichtigstes Ergebnis in Abbildung 27 dargestellt. In der Gegenüberstellung der Verteilung der Asymmetrie bezüglich des Sakkadenendes findet man ein wesentlich breiter gestreutes Verteilungsprofil bei den Diabetikern als bei den Kontrollpersonen.
Hingegen unterscheiden sich beide Kollektive bezüglich der Asymmetrie zwischen den Augen zu Sakkadenbeginn und auch bezüglich der maximalen Sakkadengeschwindigkeit nicht.
Um es noch einmal zu erwähnen: Die Sakkadenendasymmetrie und als Asymmetrie zum Zeitpunkt der maximalen Sakkadengeschwindigkeit bezeichneten Differenzen zwischen beiden Augen lassen sich keiner Blickrichtung zuordnen (Abduktions-bzw.-Adduktionsbewegung). Soweit prüfbar "hinkt" das geführte Auge nach.
Naheliegend scheint nun, die gefundenen Ergebnisse zu klinischen Diabetesparametern in Beziehung zu setzen, um möglicherweise eine kausale (?) Korrelation zu finden.

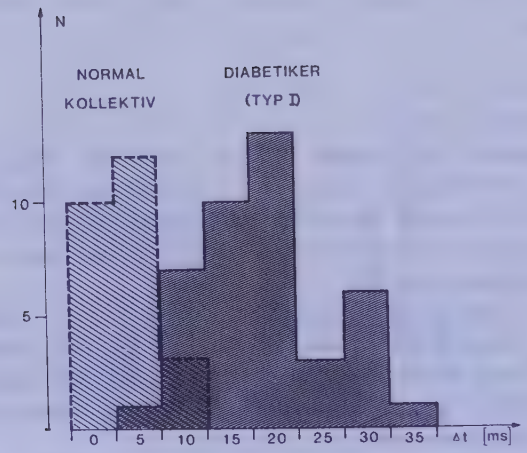

Abb. 27: Vergleichende Verteilungsfunktion der Mittelwerte der Asymmetrie des Sakkadenendes von 41 jugendlichen (Typ I-) Diabetikern und 25 jugendlichen Normalpersonen.
Die Diabetiker weisen eine deutlich höhere Asymmetrie (Spannweite= Δt=5-35 ms; Mittelwert= Δt=18,9 ms) auf als die jugendlichen Normalpersonen (Spannweite= Δt=0-10 ms; Mittelwert= Δt=3,4 ms). Lediglich in einem kleinen Grenzbereich (Δt=5-10 ms) bestehen Überschneidungen.

3. Klinische Diabetesparameter und deren quantitative Korrelation mit der Blicksprungasymmetrie

Als Diabetes mellitus wird eine chronische Regulationsstörung des intermediären Stoffwechsels, vor allem der Leber, der Muskulatur und des Fettgewebes, infolge unzureichender Bildung, Freisetzung oder Wirksamkeit von endogenem Insulin bezeichnet.
Dies ist durch eine verzögerte oder unvollständige Verwertung zugeführter Glukose im Organismus mit erhöhten Glukosespiegeln im Blut charakterisiert.
- Der Diabetes mellitus kann zu zahlreichen Organveränderungen insbesondere einer die Prognose des Leidens meist bestimmenden Arteriosklerose, vor allem der Coronar-, Hirn- oder Extremitätengefäße, einer Mikroangiopathie der Retina und der Nieren und einer Polyneuropathie führen.
Darüberhinaus tragen umweltbedingte exogene wie endogene Faktoren, Lebensalter und Geschlecht zur Manifestation der Krankheit bei.
- Im folgenden werden daher die angesprochenen allgemeinen, klinischen und laborchemischen Parameter der diabetischen Stoffwechsellage auf eine Korrelation zu den veränderten Parametern der Blickmotorik hin untersucht.

3.1 Lebensalter

Setzt man die gefundenen Ergebnisse bezüglich der Sakkadenendasymmetrie (SEA) in Relation zum Lebensalter der untersuchten Diabetiker, so findet man keine Korrelation.
Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und dem Auftreten bzw. der Höhe einer Asymmetrie zum Sakkadenende läßt sich nicht erkennen (Abb.: 28). - So weisen einige sehr junge Diabetiker sehr hohe und verhältnismäßig alte Diabetiker geringe Asymmetrieparameter auf und umgekehrt.

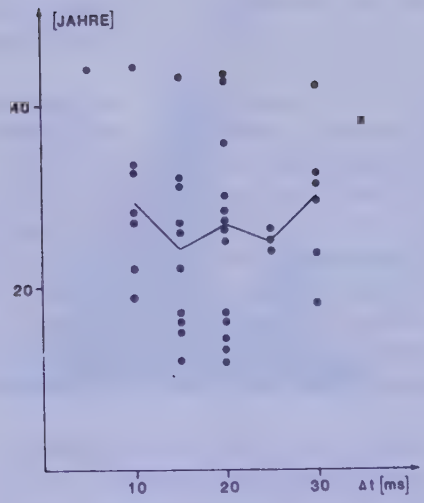

Abb. 28: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes (Δ t, ABSZISSE) von 41 jugendlichen Diabetikern als Funktion des Lebensalters (ORDINATE). Es zeigt sich eine sehr heterogene Streuung und keine Beziehung zwischen beiden genannten Parametern. (Mittelwert des Lebensalters = durchgezogene Linie).

3.2 Geschlecht

Die Inzidenz des juvenilen Diabetes mellitus (Typ I) beträgt zwischen Frauen und Männern 1:1, beim Altersdiabetes 3:2. Die Verteilung der Sakkadenendasymmetrie zeigt keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern. - So weisen die weiblichen Patienten im Durchschnitt eine SEA von $\bar{x}$ = 19.35 ms auf, während diese bei den männlichen Patienten bei $\bar{x}$ = 18.33 ms liegt.

3.3 Familiäre Vorbelastung mit Diabetes mellitus

Es wird angenommen, daß etwa 10 - 25% der europäischen Bevölkerung Anlageträger diabetogener Gene sind. Möglicherweise basiert das häufige Zusammentreffen von Diabetes mellitus, Hypertonie und Adipositas auf gemeinsamen Genen. - Das Risiko, an einem manifesten Diabetes zu erkranken, wenn nur ein Elternteil, Geschwister oder Kind zuckerkrank ist, beträgt in der Altersgruppe unter 40 Jahren (entspricht dem untersuchten Diabetikerkollektiv) etwa ein Prozent.
Insgesamt 19 der 41 untersuchten insulinpflichtigen Diabetiker wiesen anamnestisch eine familiäre Vorbelastung bezüglich eines Diabetes mellitus auf.
Beim Vergleich dieser Patientengruppe mit der Höhe der SEA ließ sich jedoch keine signifikante Beziehung feststellen (Abb.: 29); es ergab sich somit kein Anhalt, daß Patienten mit familiärer Vorbelastung eine höhere Sakkadenendasymmetrie aufweisen als Patienten mir diesbezüglich leerer Vorgeschichte.

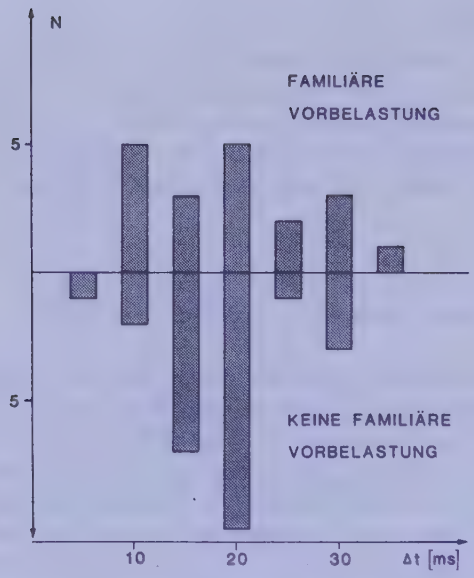

Abb. 29: Asymmetrieverteilung des Sakkadenendes in Abhängigkeit von der familiären Vorbelastung (fam. Vorbelastung vorhanden - oberes Feld; fam. Vorbelastung nicht vorhanden - unteres Feld) mit Diabetes mellitus im untersuchten Patientenkollektiv.
Wie die Darstellung zeigt, liegen die Häufigkeitsgipfel in beiden Fällen etwa an der gleichen Stelle, d.h. es ergibt sich kein Verteilungsunterschied zwischen beiden Gruppen.

3.4 Manifestationsalter

In großen Felduntersuchungen wurde festgestellt, daß das Maximum der Diabetesmanifestation zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr liegt (gilt in erster Linie für den Altersdiabetes Typ II). Nur bei etwa 25% der Zuckerkranken beginnt die Krankheit vor dem 50. Lebensjahr.

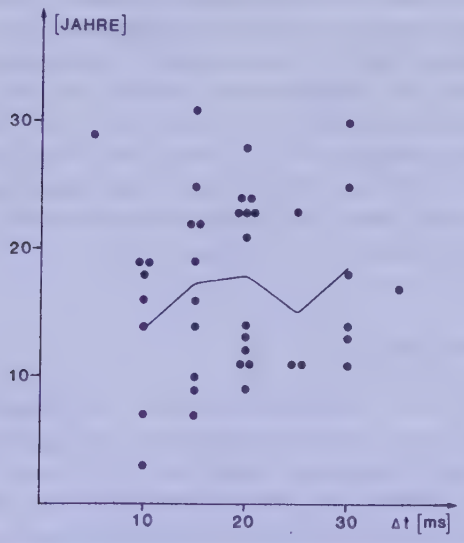

Abb. 30: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion des Manifestationsalters des Diabetes mellitus im untersuchten Patientenkollektiv.
Es findet sich keine Korrelation (Mittelwert des Manifestationsalters = durchgezogene Linie).

- Bei dem meist vor dem 25. Lebensjahr einsetzenden juvenilen Diabetestyp (Typ I), dem die im Kollektiv untersuchten Diabetiker entsprechen und auf den etwa 10% der Zuckerkranken mit annähernd gleicher Geschlechtsverteilung entfällt, handelt es sich um einen vorwiegend labilen Insulinmangeldiabetes.
Im Untersuchungskollektiv (Abb.: 30) ergab sich als früheste Manifestation bei einer Patientin das dritte Lebensjahr und als späteste bei einem Patienten das dreißigste Lebensjahr.

Das Hauptmanifestationsalter lag zwischen dem 12.- und dem 21. Lebensjahr (24 der untersuchten 41 Patienten), wobei sich der Diabetes im arithmetischen Mittel während des 18. Lebensjahr manifestierte ($\bar{x}$ = 17,49 Jahre).
Das Manifestationsalter wurde in Bezug zur Höhe der Sakkadenendasymmetrie gesetzt; dabei ergab sich keinerlei Beziehung zwischen der Höhe der Sakkadenendasymmetrie und dem Zeitpunkt der Diabetesmanifestation.

3.5 Diabetesdauer (Abb. 31)

Die Dauer des diagnostizierten insulinpflichtigen (Typ I-) Diabetes mellitus stellte sich im Untersuchungskollektiv als sehr heterogene Größe dar. So betrug die kürzeste Zeit zwei Monate (22- jähriger Patient) und die längste Krankheitsdauer 30 Jahre (41 jähriger Patient), wobei der arithmetische Mittelwert bei $\bar{x}$ = 9,28 Jahren lag.
Ein Vergleich der Krankkeitsdauer des Diabetes mellitus Typ I mit der Höhe der jeweils entsprechenden Sakkadenendasymmetrie ergab keinerlei Anhaltspunkte für einen signifikanten Zusammenhang der beiden Parameter. So fand sich bei einem 18-jährigen Patienten, bei dem der Diabetes mellitus vor fünf Monaten diagnostiziert worden war, eine Sakkadenendasymmetrie von 30 ms, desgleichen jedoch auch bei einer 29-jährigen Patientin, die bereits seit 16 Jahren an dieser Krankheit litt.

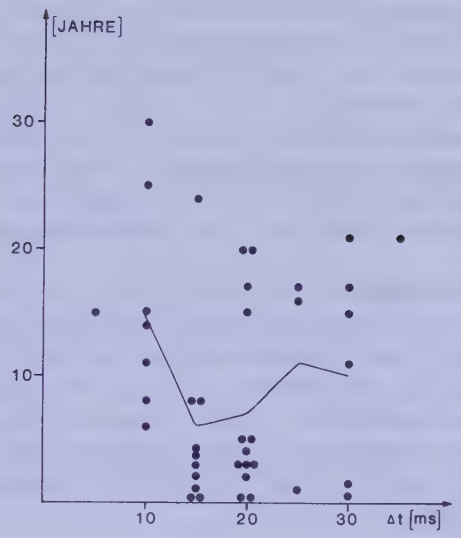

Abb. 31: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion der Diabetesdauer im untersuchten Patientenkollektiv. Es findet sich keine Korrelation (Mittelwert der Diabetesdauer = durchgezogene Linie).

3.6 Hypoglykämiehäufigkeit (Abb. 32)

Da es bei insulinpflichtigen Diabetikern leicht zu einer relativen Überdosierung des Insulins bei mangelnder Nahrungsaufnahme kommt, sind in Abhängigkeit von der Stabilität der Blutzuckereinstellung mehr oder weniger häufig hypoglykämische Zustände zu beobachten. - Da es sich bei den zentralen Symptomen (Ohnmacht, Schwindel etc.) der Hypoglykämie um eine zerebrale Minderversorgung handelt, lohnt es sich, nach einer eventuellen Beziehung zwischen festgestellten Sakkadenendasymmetrien und der Häufigkeit von hypoglykämischen Anfällen zu suchen.
Die Hypoglykämiehäufigkeit betrug im Mittel $\bar{x}$ = 3,78 pro Monat und pro Patient, wobei die Streuung zwischen zwei Hypoglykämien im Jahr und 11 Hypoglykämien pro Monat bestand. - Bei Vergleich der Hypoglykämien mit der Höhe der Sakkadenendasymmetrie ergab sich jedoch keinerlei signifikante Korrelation, wobei allerdings die Unsicherheit der anamnestischen Angabe bezüglich der Hypoglykämiefrequenz berücksichtigt werden muß.

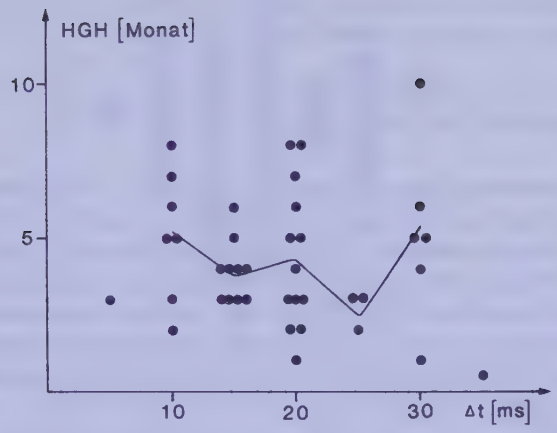

Abb. 32: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion der Hypoglykämiehäufigkeit im untersuchten Diabetikerkollektiv.
Es zeigt sich keine Korrelation (Mittelwert der Hypoglykämiehäufigkeit = durchgezogene Linie).
(HGH/Monat = Hypoglykämiehäufigkeit pro Monat)

Die bisher untersuchten Beziehungen zu Lebensalter, Geschlecht etc. sind naturgemäß weniger aussagekäftig bezüglich der Schwere einer Diabeteserkrankung. Im folgenden werden deshalb Beziehungen zu solchen Parametern untersucht, die als manifeste Erkrankung bekanntermaßen mit der Schwere eines Diabetes mellitus korrelieren.

3.7 Neuropathien (Abb. 33)

Die diabetische Polyneuropathie tritt teilweise bereits vor einer manifesten Stofwechselstörung, teils erst nach längerer Krankheitsdauer auf und ist auf metabolische Nervenzellenschäden oder auf eine Mikroangiopathie der Vasa vasorum zurückzuführen. - Sie kann mit sensiblen Reizerscheinungen, Abschwächung der Eigenreflexe, Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit und Herabsetzung des Vibrationsempfindens einhergehen. Eine weitere Verlaufsform, die im untersuchten Kollektiv nicht auftrat, ist durch Muskelparesen und asymmetrische Amyotrophien ausgezeichnet.
Ein Teil der untersuchten Diabetiker (16 Patienten) zeigte deutliche Symptome im Sinne des o.g. polyneuropathischen Symptomenkomplexes. - Das Auftreten bzw. Vorhandensein solcher Erscheinungen wurde in Relation zur Höhe der Sakkadenendasymmetrie gesetzt. Eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern ließ sich allerdings nicht beschreiben.

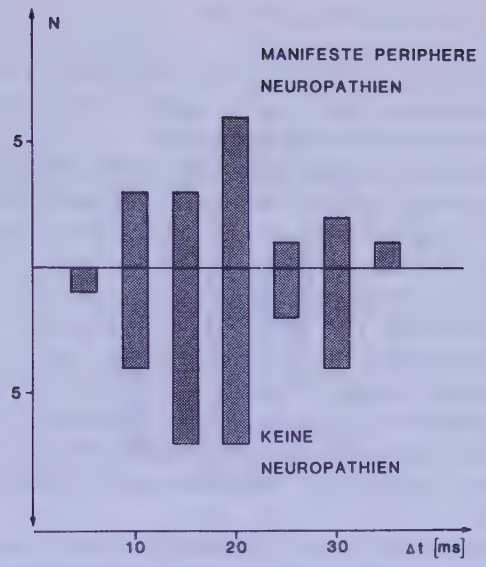

Abb. 33: Verteilung der Asymmetrien des Sakkadenendes in Abhängigkeit von diagnostizierten (oberes Feld) bzw. nicht diagnostizierten (unteres Feld) peripheren Neuropathien im untersuchten Patientenkollektiv.
Wie die Darstellung zeigt, liegen die Häufigkeitsgipfel in beiden Fällen an gleicher Stelle; d.h. bei Patienten mit oder ohne periphere Neuropathien findet sich ein ähnliches Verteilungsmuster.

3.8 Diabetische Nephropathie (Abb.34)

Alle glomerulären, tubulären und vaskulären Nierenschäden beim Diabetes mellitus werden unter dem Oberbegriff "diabetische Nephropathie" zusammengefaßt.
Die polysymptomatische Verlaufsform der am häufigsten auftretenden diabetischen Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) mit Proteinurie, Dysproteinämie etc. tritt meist 10-15 Jahre nach Erkennung des Diabetes mellitus auf und geht oft gleichzeitig mit einer Mikroangiopathie einher.
Bei einigen Patienten (13 Diabetiker) entwickelten sich im Laufe ihrer Erkrankung Nierenveränderungen, die im Sinne einer diabetischen Glomerusklerose zu werten waren.
Es wurde nun versucht, eine Beziehung zwischen aufgetretener Nephropathie als Ausdruck der Schwere der diabetischen Erkrankung und der Höhe der beschriebenen Blicksprungasymmetrie zu finden.
Ausgewertet wurde nach einem einfachen Schema: Nephropathie vorhanden/nicht vorhanden. Eine genaue quantitative Bestimmung der Nephropathie wie sie zum Beispiel durch die Kreatinin-Spiegel angedeutet werden, konnte nicht vorgenommen werden, da die entsprechenden Werte nicht vorhanden waren.
Wie Abb. 34 zeigt, konnte keine signifikante Beziehung nachgewiesen werden, da bei Patienten ohne Nierenveränderungen die Gipfel der Verteilungsprofile in etwa symmetrisch angeordnet waren.
Wie die Darstellung zeigt, liegen die Häufigkeitsgipfel in beiden Fällen an gleicher Stelle, d.h. es ergibt sich keine Korrelation mit dem Parameter Nephropathie.

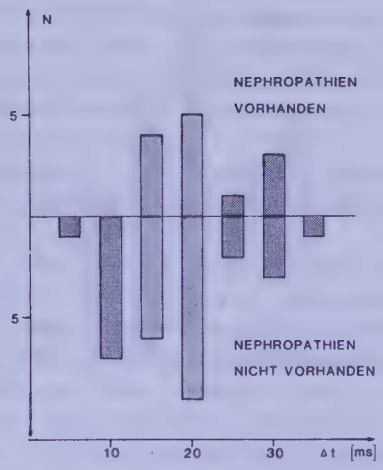

Abb. 34: Verteilung der Asymmetrien des Sakkadenendes in Abhängigkeit von diagnostizierten (oberes Feld) bzw. nicht diagnostizierten (unteres Feld) Nephropathien (diabetische Glomerulosklerose etc.) der Versuchspersonen im Untersuchungskollektiv.

3.9 Angiopathien (Abb. 35)

Im Gegensatz zur diabetischen Spätmanifestation einer Mikroangiopathie an den Kapillaren von Netzhaut und Nieren treten die klinischen Zeichen einer nicht diabetesspezifischen Makroangiopathie an den Arteriolen meist als "Frühsymptom" auf. Diese Veränderungen sind vielfach kombiniert mit einer verstärkten und durchschnittlich ein Jahrzehnt vorverlagerten Arteriosklerose. Hierbei fällt insbesondere die außerordentliche Häufigkeit von Coronarsklerose und distalen Gefäßschäden auf.
21 Patienten des Untersuchungskollektivs litten an unterschiedlich ausgeprägten o.g. angiopathischen Veränderungen, die von einer coronaren Herzerkrankung über eine Claudicatio intermittens bis zur diabetisch bedingten Gangrän reichten.
Eine Gegenüberstellung von Inzidenz einer Angiopathie mit dem untersuchten funktionellen Parameter der Sakkadenendasymmetrie (Abb. 35) zeigt, daß es möglicherweise eine leichte Verschiebung des Häufigkeitsgipfels der Sakkadenasymmetrie bei vorhandener Angiopathie zu höheren Werten hin gibt. Bei nicht vorhandener Angiopathie hingegen scheint das Maximum der Verteilung bei niedrigeren Asymmetriewerten zu liegen.
Dabei entstand der Eindruck, daß die funktionelle Asymmetrie umso ausgeprägter war, je gravierender die Gefäßveränderungen imponierten. Dieser Zusammenhang kann jedoch nicht als statistisch signifikant gewertet werden.

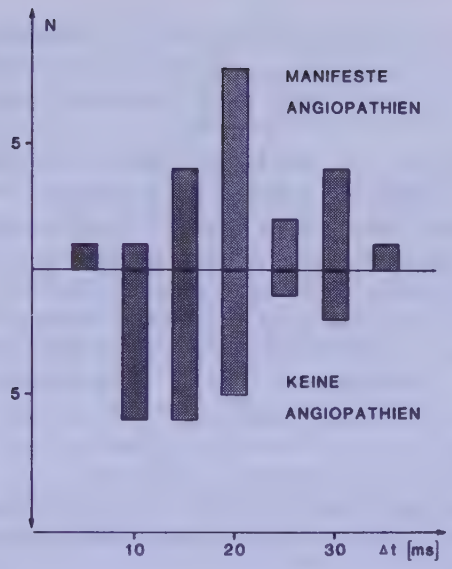

Abb. 35: Verteilung der Asymmetrien des Sakkadenendes in Abhängigkeit von diagnostizierten (oberes Feld) bzw. nicht diagnostizierten (unteres Feld) Angiopathien (arterielle Durchblutungsstörungen u.ä.) im Untersuchungskollektiv. Wie die Darstellung zeigt, liegt der Häufigkeitsgipfel bei vorhandener Angiopathie bei höheren Asymmetriewerten als bei nicht vorhandener Angiopathie. Es könnte somit ein Zusammenhang zwischen Asymmetrien des Sakkadenendes und diagnostizierter Angiopathie entstehen. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht statistisch signifikant.

3.10 Retinopathia diabetica (Abb. 36)

Zu den nicht proliferativen und proliferativen Formen der vorwiegend als "Spätsyndrom" auftretenden Retinopathia diabetica gehören als Ausdruck eines steigenden Schweregrades:

I. Mikroaneurysmen von 20 bis 80 µm Größe, die ophthalmoskopisch als flohstichartige Blutungen imponieren.

II. Mikroaneurysmen, kleine oder größere Hämorrhagien, sowie frühzeitig nachweisbare, sackförmige Ausweitungen der Venolen, lipoide Degenerationsherde (harte Exsudate).

III. Retinopathia proliferans mit größeren weichen Exsudaten ("cotton-wool Herde"), Pigmentanomalien der Makula, Gefäßneubildungen ("Wundernetze"), sowie Glaskörperblutungen.

Eine Retinopathia diabetica findet sich bei einer Diabetesdauer von 5 Jahren bei 15 - 30%, von 10 Jahren bei 35 - 50% und von 20 Jahren bei 65 - 85% der Diabetiker.

Die im Untersuchungskollektiv diagnostizierten Netzhautveränderungen wurden nach o.g. Kriterien mit den Schweregraden I - III bewertet.

Bei insgesamt 20 der 41 untersuchten Patienten wurde eine Retinopathia diabetica diagnostiziert, eine genaue Aufstellung der Verteiligung gibt die folgende Tabelle wieder:

Anzahl d. Diabetiker	Schweregrad d. Retinopathie (I; II; III)
21	0
10	I
9	II
1	III

Tabelle 7

Diese erhobenen Netzhautveränderungen wurden, unter Berücksichtigung der verschiedenen Schweregrade, mit der Höhe der Sakkadenendasymmetrie verglichen. (Abb. 36)
Man gewinnt den Eindruck, daß ähnlich wie bei der Inzidenz der Makroangiopathie auch hier der Verteilungsgipfel bei nicht vorhandener diabetischer Retinopathie zu kleineren Werten hin verschoben ist. Dieser Zusammenhang ist jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant. Bei vorhandener Retinopathia diabetica zeigt sich ein mehr oder weniger ausgeprägter Zusammenhang zwischen Dauer der beschriebenen funktionellen Asymmetrie und Schweregrad der diabetischen Retinopathie.

Da es sich beim Diabetes mellitus um einen dynamischen Prozess in der Stoffwechsellage handelt und dieser durch laborchemische Parameter am besten beschrieben werden kann, soll im folgenden versucht werden, die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Sakkadenendasymmetrie mit wesentlichen laborchemischen Untersuchungen zur diabetischen Stoffwechsellage in Beziehung zu setzen.

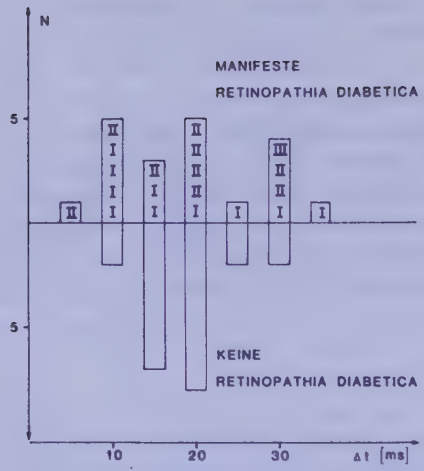

Abb. 36: Verteilung der Asymmetrien des Sakkadenendes in Abhängigkeit von bestehenden (oberes Feld) bzw. nicht bestehenden (unters Feld) diabetischen Netzhautveränderungen (Retinopathia diabetica) im Untersuchungskollektiv.
Bei nicht vorhandener diabetischer Retinopathie zeigt sich der Häufigkeitsgipfel zu kleineren Asymmetriewerten hin verschoben.
Bei vorhandener diabetischer Retinopathie zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Höhe der Sakkadenendasymmetrie und Schweregrad der diabetischen Retinopathie.
(I: II; III = Schweregrad der diabetischen Retinopathie)

3.11 Uringlukose (Abb. 37)

In Urineinzelportionen werden von Stoffwechselgesunden bis zu 30 mg/100 ml Harn, von Diabetikern bis zu mehreren g Glukose/100 ml ausgeschieden.
Die Ausscheidungsschwelle der Niere für Zucker kann bei fortgeschrittener diabetischer Nephropathie trotz verminderter tubulärer Rückresorption erhöht sein und zwischen 130 und 300 mg/100 ml schwanken.
Falsch positive Harnzuckerwerte finden sich bei der renalen Glukosurie, Glukosurie beim Fanconisyndrom, sowie der Glukosurie bei Gravidität und erworbenen Tubulusschäden (nach Pyelonephritiden etc.).
Im Untersuchungskollektiv wurde die Uringlukose mir enzymatischen Teststreifen (Clinistix^{R}) am Untersuchungstag überprüft und nach den verschiedenen Ausprägungen klassifiziert. Dabei ergab sich die folgende Verteilung:

Urinzucker	Anzahl der Diabetiker
neg.	16
+	11
++	10
+++	4

Tabelle 8

Legende: neg. = keine Uringlukose nachweisbar
+ = leicht positiv
++ = mittelgradig positiv
+++ = hochgradig positiv

Die festgestellten Ausprägungen (neg.; +; ++; +++;) der Glukosewerte im Urin wurden mit der Höhe der Sakkadenendasymmetrie korreliert.
Hierbei zeigt sich, daß der Häufigkeitsgipfel bei Vorhandensein von Zuckerausscheidung im Urin, wie bei Nichtvorhandensein einer Zuckerausscheidung im Urin bei gleich hohen Werten des funktionellen Asymmetrieparameters liegt. Bei hoher Glukoseausscheidung finden sich sowohl niedrige als auch hohe Werte der Sakkadenendasymmetrie, d.h. ein eindeutiger Zusammenhang besteht nicht.

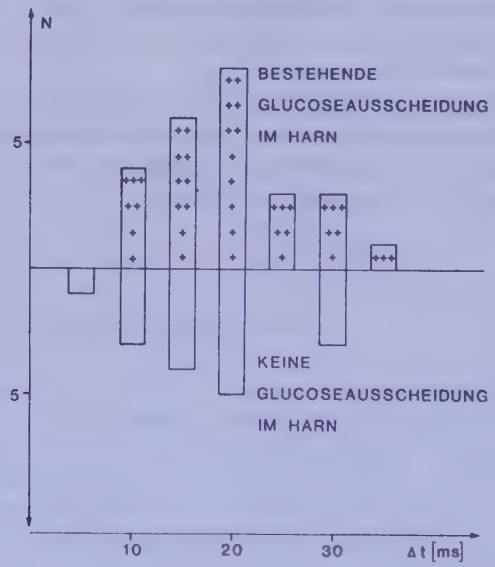

Abb. 37: Verteilung der Asymmetrien des Sakkadenendes in Abhängigkeit von bestehenden (oberes Feld) bzw. nicht bestehenden (unteres Feld) Glukoseausscheidungen im Harn bei 41 jugendlichen Diabetikern.
Der Häufigkeitsgipfel bei Vorhandensein (oberes Feld) von Zuckerausscheidungen im Urin, wie bei Nichtvorhandensein (unteres Feld) einer Zuckerausscheidung im Urin liegt bei gleichen Werten der Sakkadenendasymmetrie.

3.12 Blutglukose (Abb. 38)

Definitionsgemäß wird die Existenz einer Zuckerkrankheit erst durch eine Hyperglykämie bewiesen.
Die Nüchternblutwerte liegen normalerweise bei 60 - 110 mg/100 ml, bei Diabetikern meist über 130 mg/100 ml im Kapillarblut. - Da auch beim manifesten Diabetes mellitus normale Nüchternblutzuckerwerte vorkommen können, ist für diagnostische Zwecke der eine Stunde nach Beendigung des Frühstücks bestimmte Blutzucker (=postprandialer BZ) wertvoller, der bei Werten über 180 mg/100 ml im Kapillarblut auf eine diabetische Stoffwechsellage hinweist.
Da alle Patienten des Untersuchungskollektivs aus einer Diabetesklinik stammen und die Untersuchungen zu konstanten Zeiten (zwischen 8^{00} und 9^{30} Uhr) durchgeführt wurden, standen sehr exakte und aktuelle postprandiale Blutzuckerwerte zur Verfügung, da der zuletzt bestimmte Blutzuckerwert höchstens eine Stunde alt war und keinerlei Nahrungsaufnahme oder Insulininjektion zwischenzeitlich erfolgten.
Diese aktuellen Bluzuckerwerte zeigten eine sehr heterogene Struktur, d.h. es fanden sich normale Blutzuckerwerte (80 - 140 mg%) ebenso wie sehr niedrige (60 mg%), aber auch ausgesprochen hohe hyperglykämische Werte bis zu 400 mg%.
Diese vorliegenden Blutzuckerwerte wurden nach Abschluß der Untersuchungen in Beziehung zur Höhe der Sakkadenendasymmetrie gesetzt. Dabei zeigte sich keinerlei signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Einerseits waren bei sehr hohen Blutglukosespiegeln (400 mg%) niedrige Sakkadenendasymmetrien (10 ms), andererseits bei normalen Werten (um 100 mg%) sehr hohe Asymmetriewerte (30 ms) zu messen.

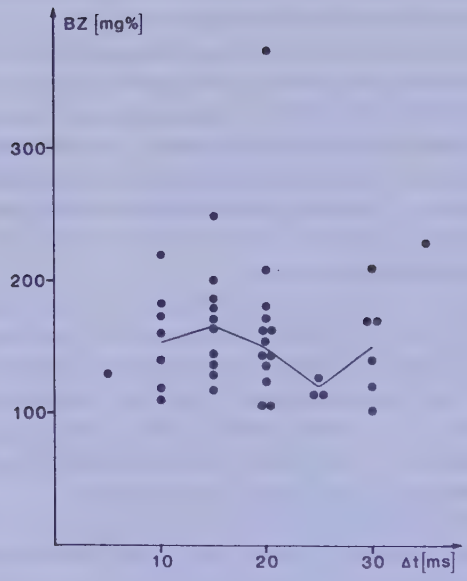

Abb. 38: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion der aktuellen Blutglukosekonzentration der 41 untersuchten Patienten am Untersuchungstag.
Ein Zusammenhang zwischen beiden Untersuchungsparametern besteht nicht. (BZ = Blutglukosekonzentration; Mittelwert der Blutglukosekonzentration = durchgezogene Linie).

3.13 HbA_{Ic} - glycolysiertes Hämoglobin (Abb. 39)

Im Zuge der Stoffwechselüberwachung wurde bei dem Unsuchungskollektiv regelmäßig der Wert des HbA_{Ic} mittels kalorimetrischer Methodik bestimmt. (FISCHER et al. 1980) Hierbei handelt es sich um eine glycosylierte Hämoglobinvariante (TRIVELLI et al 1971), die durch nicht enzymatische Verbindung zur Glukose entstanden ist. Der o.g. HbA_{Ic}- Wert ist ein Indikator für die diabetische Stoffwechsellage der letzten drei Monate (Lebensdauer der Erythrozyten 100 bis 120 Tage) und läßt die gesamte diabetische Stoffwechselsituation besser beurteilen, als durch einen aktuellen Blutzuckerwert, der nur eine punktuelle Momentaufnahme der freien Glukose im Blut darstellt (BERGER und SONNENBERG 1980; HENRICHS et al. 1981; KOENIG et al. 1976). Der Normalwert des HbA_{Ic}- Wertes beträgt 6,01 $\pm$ 1,7% des Gesamthämoglobins. Bei den untersuchten juvenilen, insulinpflichtigen Diabetikern waren die HbA_{Ic}- Werte in der Regel mäßig bis stark erhöht, wobei Normalwerte nicht vorkamen.
Die Spannweite der HbA_{Ic}- Werte im Untersuchungskollektiv betrug 8.7%, wobei der geringste Wert 8,4% und der höchste Wert 17,1% des Gesamthämoglobins aufwies. Eine Verteilung der erhobenen Befunde zeigt die folgende Tabelle:

Anzahl der Diabetiker	HbA_{Ic}
2	10%
11	12%
12	14%
14	16%
2	16%

Tabelle 9

Diese gefundenen HbA_{Ic}- Werte wurden in Beziehung zur Höhe der Sakkadenendasymmetrie gesetzt. hierbei zeigte sich eine strenge Korrelation. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,84. Die Kurve (s. Abb. 39), extrapoliert zur Ordinate, scheint diese im Bereich des Normalwerte (schwarzer Balken) zu schneiden.

Eine Veränderung des Gesamthämoglobins lag nicht vor, die möglicherweise eine Verfälschung der Ergebnisse, bzw. der positiven Korrelation hervorgerufen hätte.

Dieser dargestellte Zusammenhang zwischen glycosyliertem Hämoglobin und der Sakkadenendasymmetrie ergab weiterhin eine völlige Unabhängigkeit vom aktuellen Blutglukosewert. Es wurden Patienten untersucht, bei denen der Blutglukosewert fast im Normalbereich lag (140 mg%) und die ein stark erhöhtes HbA_{Ic} (15%) aufgrund ihrer schlechten Stoffwechsellage innerhalb der letzten Monate aufwiesen. Diese zeigten durchgehend erhöhte Asymmetriewerte bezüglich der Sakkadendauer (25 - 30 ms).

Umgekehrt verhielt es sich bei Patienten, bei denen die Stoffwechselsituation am Untersuchungstag relativ hohe Blutglukosespiegel zeigte (300 mg%), deren HbA_{Ic}- Wert aber im unteren Bereich angesiedelt war, d.h. zwischen 8% und 12%. Hier verhielten sich die Werte der Sakkadenendasymmetrie nur proportional zum HbA_{Ic}, d.h. sie lagen bei 20 ms.

Diese Beispiele zeigen deutlich die Unabhängigkeit der Sakkadenendasymmetrie vom aktuellen Blutglukosespiegel und die eindeutige Proportionalität zum glycosylierten Hämoglobin.

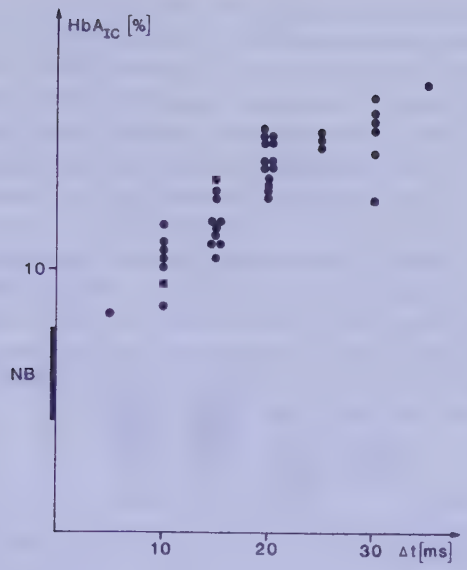

Abb. 39: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion des glycosylierten Hämoglobinanteils (HbA_{Ic}) im Blut der 41 untersuchten jugendlichen Diabetiker.
Es zeigt sich eine eindeutige Beziehung zwischen HbA_{IC} und der Asymmetrie des Sakkadenendes.
Der Korrelationskoeffizient beträgt r = 0,84. Die Kurve, extrapoliert zur Ordinate, scheint diese im Bereich des Normalwertes (NB = schwarzer Balken) zu schneiden.

4. Ergebnisse bei CSII-Therapie (Abb. 40-42)
(Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)

Sechs der untersuchten Patienten waren Träger einer Insulinpumpe, da ihr Blutzuckerwert mit herkömmlichen Maßnahmen nicht oder nur unbefriedigend einzustellen war. Die Dauer der Tragzeit der Insulinpumpe war bei allen Untersuchten noch relativ gering und betrug zwischen drei Tagen und drei Wochen, es zeigte sich allerdings bei Durchsicht der Krankenakten eine deutliche Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage durch die kontrollierte und kontinuierliche Insulintherapie. Bei diesen Patienten wurde mit der dargestellten Methodik ebenfalls die Asymmetrie der Sakkadendauer bestimmt, die sich wie folgt charakterisiert:

Anzahl der Patienten	Sakkadenendasymmetrie
2	10 ms
2	15 ms
1	20 ms
1	25 ms
6	$\bar{x}$ = 15, 8 ms

Tabelle 10

Diese Verteilung zeigt eine Tendenz zu niedrigeren SEA-Werten als der Rest des Untersuchungskollektivs. Diese Werte wurden ebenfalls, wie beschrieben, mit den klinischen Parametern "aktueller Blutzucker" und "HbA_{Ic}" verglichen. Auch bei dieser Gruppe zeigte sich, wie bei allen übrigen

Patienten, keinerlei Korrelation zum aktuellen Blutglukosewert. Die strenge Korrelation der erhöhten Sakkadenendasymmetrie zum glycosylierten Hämoglobin ließ sich jedoch hier in gleicher Weise darstellen.

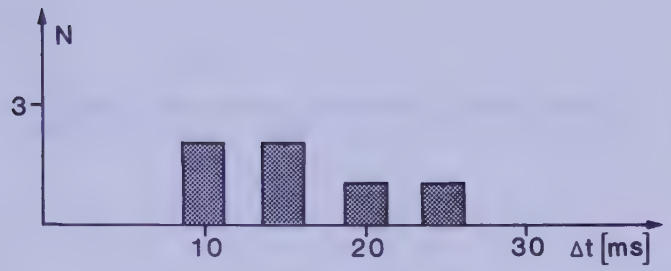

Abb. 40: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes bei sechs Patienten unter CSII-Therapie (Insulinpumpe).
Die Asymmetrien des Sakkadenendes zeigten einen geringen Unterschied zum Rest des untersuchten Patientenkollektivs, d.h. es wurden etwas niedrigere SEA-Werte als bei herkömmlich eingestellten Diabetikern gefunden.

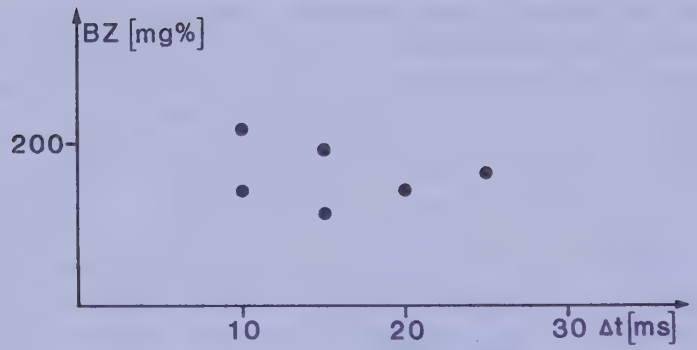

Abb. 41: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion des aktuellen Blutzuckerwertes am Untersuchungstag bei sechs Patienten unter CSII-Therapie.
Es läßt sich keine Korrelation zwischen der Höhe der Asymmetrie des Sakkadenendes und dem aktuellen Blutglukosewert herstellen.

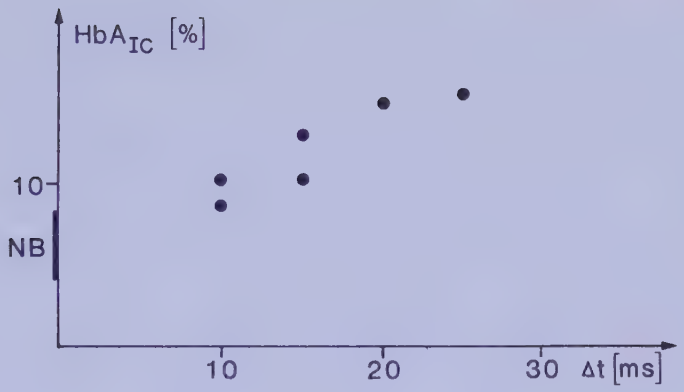

Abb. 42: Verteilung der Asymmetrie des Sakkadenendes als Funktion des glycosylierten Hämoglobinanteils (HbA_{Ic}) bei sechs Patienten unter CSII-Therapie.
Analog zum restlichen Untersuchungskollektiv zeigt sich eine Beziehung zwischen HbA_{Ic} und der Höhe der Asymmetrie des Sakkadenendes.

DISKUSSION

Die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit sind, kurz zusammengefaßt, folgende: Bei Diabetikern findet man weitaus häufiger als bei Normalpersonen eine Asymmetrie in Bezug auf die Sakkadenbewegung beider Augen. Diese besteht darin, daß ein Auge dem anderen um einen geringen Betrag "hinterherläuft".- Diese Asymmetrie in der Sakkadendauer (Asynchronismus) bzw. Gesamtgeschwindigkeit erreicht in dem untersuchten Diabetikerkollektiv Werte bis 35 ms, im Normalkollektiv jedoch nur 10 ms. Die Asymmetrie der Sakkadengeschwindigkeit läßt sich im Individualfall immer einem bestimmten Auge zuordnen. Soweit prüfbar, ist das schnellere Auge das Führungsauge. Die Asymmetrie ist keiner Blickrichtung zuzuordnen, d.h. unabhängig von Abduktions- und -Adduktionsbewegung, ist immer das gleiche Auge schneller oder langsamer. Die Differenz zwischen den unterschiedlichen Sakkadengeschwindigkeiten korreliert in hohem Maße mit der Konzentration des glycosylierten Hämoglobin A_{IC} im Blut.

Die Zuordnung einer veränderten Sakkadengeschwindigkeit zu einem Auge und nicht zu einer Blickrichtung ist eigentlich ein ungewöhnlicher Befund. Infolgedessen besteht die besondere Pflicht, jedwede Artefaktmöglichkeit auszuschließen. Dabei gelten folgende Überlegungen:

1. Methodische Asymmetrien aufgrund der Elektrodenanordnung bei der Electrooculographie würden lediglich die Amplitude des elektrischen Signals bei der entsprechenden Augenexkursion betreffen, nicht jedoch dessen Zeitverlauf.
2. Die Ergebnisse wurden mit zwei völlig unabhängig voneinander arbeitenden Ableitmethoden gewonnen. Es wurde sowohl direkte Electrooculographie benutzt als auch eine photooptische Registrierung. Mit beiden Registriermethoden gewinnt man die gleichen Ergebnisse.
3. Gegen Artefakte in der elektrischen Verstärkung und Sig-

nalverarbeitung spricht folgendes: Bei jeweils unterschiedlichen Patienten waren auch unterschiedliche Augen von der Geschwindigkeitsreduktion betroffen. Bei einer Hälfte der Patienten war das rechte Auge schneller als das linke, in der anderen Hälfte das linke Auge schneller als das rechte. Da aber in der elektrischen Registrierschaltung für das rechte bzw. linke Auge eines jeden Patienten jeweils derselbe elektrische Kanal benutzt wurde, hätte bei einer elektrischen Kanalasymmetrie bei allen Patienten immer (scheinbar) das gleiche Auge in seiner Bewegung verlangsamt sein müssen.

4. Eine Artefaktmöglichkeit aufgrund von nicht zu identifizierenden "Gewohnheiten des Untersuchers" ist aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil die gleichen Ergebnisse auch durch verschiedene andere Untersucher (z.B. technisches Hilfspersonal) erzielt wurden.
5. Gegen eine Artefaktmöglichkeit spricht vor allem, daß es extrem unwahrscheinlich ist, daß ein mögliches Augenbewegungsartefakt mit einem so völlig artfremden biochemischen Parameter wie der Hämoglobin A_{IC}-Konzentration im Blut korreliert.

Asymmetrische Sakkadengeschwindigkeiten sind schon seit langem bekannt und ausführlich beschrieben (DEL´OSSO et al. 1974; POLA und ROBINSON 1976; BIRD und LEECH 1976; PARINAUD 1883). Neuere Arbeiten zeigen, daß pathologische Geschwindigkeitsasymmetrien immer einer oder mehreren umschriebenen Läsionen im Gehirn zugeordnet werden konnten. (MASTAGLIA et al. 1979; OCHS et al. 1978; SOLINGEN et al. 1977; v. VLIET und v. LITH 1979; AVANZINI et al. 1979; STEELE 1972; MASTAGLIA und GRAINGER 1975). Dem heutigen Wissen nach über die Steuerung der Augenbewegung, vor allem der konjugierten Augenbewegung, (BURDE 1981; BRANDT und BÜCHELE

1983; TROOST und DAROFF 1977) kann man sich jedoch keine umschriebene fokale Läsion des Gehirns vorstellen, die die Sakkadengeschwindigkeit eines Auges in beide Richtungen, d.h. Ab- und Adduktion, verlangsamt. Die Abb. 43 zeigt systematisch die wichtigsten Steuerzentren für die horizontale Augenbewegung und deren intracerebrale Verschaltung. Oberhalb der Augenmuskelkerne, d.h. zwischen Großhirn und Hirnstamm, ist das Innervationsmuster für eine intendierte Blickrichtung für beide Augen identisch. Eine jedwede Läsion in diesem Bereich, d.h. jedwede supranukleäre Störung würde zu einer Asymmetrie bezüglich der Blickrichtung des Augenpaares führen, d.h. Rechtsblick wäre beispielsweise langsamer als Linksblick oder umgekehrt.

Eine fokale Läsion im Bereich der Augenmuskelkerne hätte zur Folge, daß jeweils ein Auge entweder in Adduktion oder in selteneren Fällen in Abduktion behindert würde. Lediglich in der parapontinen Formatio reticularis (PPRF) und im Abducenskerngebiet (BENDER und SHANZER 1964), in denen das für beide Augen bestimmte Blickrichtungssignal in die entsprechenden Impulsschemata für die Augenmuskelkerne zur Ausführung der Blickrichtungsänderung "umgerechnet" wird, bestände die Möglichkeit, daß Störungen nur im Bereich der Steuerneurone für ein Auge auftreten, das andere jedoch unbeeinflußt lassen. Auf diese Möglichkeit soll im späteren Verlauf der Diskussion noch einmal eingegangen werden.

Eine Störung im Bereich der peripheren Nerven, d.h. N. oculomotorius und N. abducens, zur Erklärung der vorliegenden Asymmetrie, ist äußerst unwahrscheinlich. Es müßten dann bei allen Patienten entsprechende "Zwillingsstörungen" im Verlauf beider Nerven vorliegen.

Jedwede Muskelparese, wie sie bei der diabetischen Neuropathie vorkommen kann, ist zur Erklärung des vorliegenden Mechanismus ungeeignet, da sie allenfalls die Symmetrie der Sakkaden in eine Blickrichtung stören würde, jedoch nicht die eines Auges in beide Richtungen.

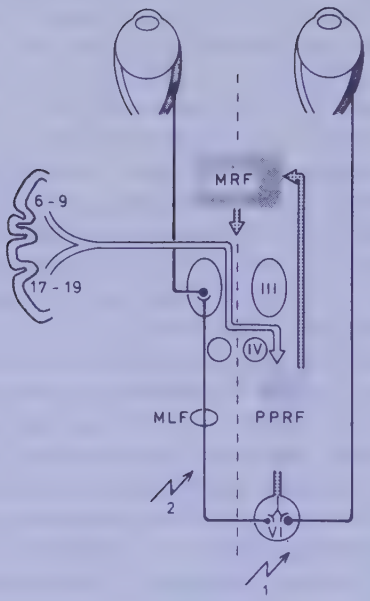

Abb. 43:
Schematische Darstellung der wichtigsten supranukleären und nukleären Hirnstammstrukturen für die Steuerung willkürlicher Blickbewegungen über die paramediane Formatio retikularis (PPRF).
Eine Läsion der PPRF oder des Abducenskerns führt zu einer ipsiversiven Blickparese (1). - Die INO (internukleäre Ophthalmoplegie) wird durch eine Läsion des MLF (2) = Fasciculus longitudinalis medialis ausgelöst, wobei die Seite der Adduktionsstörung der Seite der Läsion entspricht.
(aus: Brandt u. Büchele 1983)

Auch hier müßte eine etwa symmetrische Doppelläsion zweier unabhängiger Strukturen angenommen werden.
Als letztes Glied in der Kette der Steuerung der Augenbewegungen wären noch mechanische Ursachen im Bereich der Orbita anzusehen. Einseitige orbitale Prozesse, wie z.B. Veränderungen der Fettgewebskonsistenz bei Ödemen usw. könnten theoretisch die Bewegungsgeschwindigkeit eines Auges in beide Richtungen behindern. Es ist jedoch wiederum äußerst unwahrscheinlich, daß wie aus den gefundenen Ergebnissen zu folgern wäre, daß Diabetiker eine einseitige Viskositätsveränderung im Bereich des Orbitatrichters haben sollten, die mit dem HbA_{Ic} korreliert. Diabetes bedingte Viskositätsänderungen sollten beide Augen symmetrisch betreffen.

Es bleibt also doch nur der Schluß, den zugrundeliegenden Mechanismus in der Steuerung der Augenbewegung zu suchen, d.h. im Bereich des zentralen Nervensystems. Da aus allen geschilderten Gründen fokale Läsionen im Falle der hier geschilderten Asymmetrie der Sakkadengeschwindigkeiten höchst unwahrscheinlich sind, liegt die Vermutung nahe, daß der zugrundeliegende Mechanismus in irgendeiner Weise Ausdruck einer allgemeinen Verzögerung in einem hypothetischen, physiologischen Mechanismus sein könnte, der ein Auge mit dem anderen während der sakkadischen Bewegung "sanft" koppelt. Inwieweit jedoch sensorische Mechanismen in diesen Kopplungsprozeß integriert sein könnten (dies könnte man aus der Tatsache vermuten, daß das sensorisch dominante Auge das schnellere ist), kann jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht entschieden werden.
Die Vermutung, daß weniger eine fokale Herdläsion als ein allgemeiner neuronaler Mechanismus in den beschriebenen Phänomenen betroffen sein könnte, wird durch die enge Korrelation der Sakkadengeschwindigkeitsasymmetrie mit dem Blut-

spiegel des glycosylierten Hämoglobins unterstützt (Korrelationskoffizient r = 0.84). Wenn man annimmt, daß der hypothetische Kopplungsmechanismus zwischen beiden Augen sein anatomisches Substrat in einem neuronalen Netzwerk hat (als solches könnten, wie oben erwähnt, z.B. Neuronenverbände in der PPRF und im Abducenskerngebiet in Frage kommen), dann dürfte sich dieses Netzwerk bezüglich des Sauerstoffverbrauches ähnlich verhalten wie das gesamte Gehirn. Es ist bekannt, daß das Gehirn einen hohen Sauerstoffverbrauch (3.5 ml/100g O_2-Verbrauch/min) aufweist (GROTE 1967; LASSEN 1959) im Gegensatz zu anderen Organen wie z.B. dem Skelettmuskel etc. (0.25 - 0.5 ml/100g O_2-Verbrauch/min) (GOLENHOFEN 1971; KUNZE 1969). Es besitzt damit eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffschwankungen oder Hypoxien (KETY und SCHMIDT 1948; SICKEL 1972). So könnte auch der postulierte Kopplungsmechanismus ähnliche Eigenschaften in seinem Verhalten gegenüber einer wechselnden Sauerstoffversorgung aufweisen.

Da bekannt ist, daß das glycosylierte Hämoglobin gegenüber normalem Hämoglobin eine deutlich erhöhte Sauerstoffaffinität aufweist (BUNN et al. 1970, 1978, 1981; PETERS und DITZEL 1973) und damit die Sauerstoffabgabe an das Gewebe vermindert ist, käme eine minimale zentrale Hypoxie als Ursache für die gefundenen Phänomene durchaus in Betracht. Es ist weiterhin bekannt, daß bei länger dauerndem Diabetes mellitus eine Erhöhung der Blutviskosität festzustellen ist (GRIGOLEIT und LEHRACH 1973). -Hierfür sind die Erhöhung von Hämatokritwert, Fibrinogen und einzelner Globulinfraktionen (α_1, α_2, und β-Globulin) neben einer gesteigerten Erythrocytenaggregation (DITZEL 1971) verantwortlich. Diese Viskositätserhöhung des Blutes scheint bei Diabetikern mit bestehender Netzhautveränderung (Retinopathia diabetica) deutlich höher zu liegen, als in einem Diabetikerkollektiv ohne Netzhautveränderungen (v. HAERINGEN et al. 1973; CLEVE

et al. 1968; LOWE et al. 1980; BARRAS und GRAF 1980; DITZEL et al. 1979). Da im untersuchten Diabetikerkollektiv 20 der untersuchten 41 jugendlichen Patienten eine Retinopathia diabetica aufwiesen, kann man unter Berücksichtigung des o.g. Sachverhaltes auch davon ausgehen, daß in diesem Kollektiv eine Viskositätserhöhung des Blutes vorliegt. Solche Viskositätserhöhungen würde ebenfalls zu einer relativen Minderperfusion des Gewebes (Durchflußmenge des Blutes/Zeit = vermindert) führen. Auch dieses wäre ein Faktor, der die Funktion des hypothetischen neuronalen Netzwerkes, das für eine gewisse Kopplung beider Augen verantwortlich sein könnte, behindern würde.

Das beschriebene Konzept, eine reine Spekulation, könnte erklären warum die Blutkonzentration des HbA_{Ic} und der Sakkadensynchronismus so eng miteinander korreliert sind. Es würde implizieren, daß der Sakkadenasynchronismus ein Mikrosymptom einer minimalen Sauerstoffunterversorgung des Gehirns bei juvenilen Diabetikern wäre. An dieser Stelle soll noch eine Einzelbeobachtung geschildert werden, die diese Hypothese weiter stützt: Es handelt sich um eine 36-jährige Patientin, die unter einer orthostatischen Dysregulation mit provozierbaren cerebralen Attacken litt (Blutdruck im Liegen: 140/80 mmHg; im Stehen 90/60 mmHg). Diese Patientin wurde ebenfalls bezüglich der Blickbewegungsasymmetrie untersucht. Im Sitzen zeigten sich dabei Asymmetrien der Sakkadendauer von durchschnittlich 5 ms. Diese liegen also im Bereich des Normalwertes. Im Stehen zeigte die Patientin Zeichen einer cerebralen Mangeldurchblutung (Schwarzwerden vor Augen etc.). Unter diesen Bedingungen betrug die Asymmetrie der Sakkadendauer durchschnittlich 20 ms. Dieses Phänomen war häufiger reproduzierbar und zeigte die gleiche Charakteristik wie die Veränderungen bei den jugendlichen Diabetikern, d.h. es waren konstant blickrich-

tungsunabhängige Asymmetrien zu beobachten und die Patientin zeigte keine weiteren Störungen der Okulomotorik (Nystagmus o.ä.).

Zusammenfassend läßt sich also als Erklärungsversuch für die gefundenen blickrichtungsunabhängigen Asymmetrien bezüglich des Sakkadenendes folgende Hypothese formulieren:

1. Es gibt möglicherweise einen, in dieser Form bislang unbekannten neurophysiologischen Mechanismus, der in bestimmten Phasen der sakkadischen Augenbewegung beide Augen miteinander relativ "sanft" koppelt.
2. Dieser Mechanismus weist einen ebenso hohen Sauerstoffbedarf wie das übrige Gehirn auf und ist demzufolge für latente Hypoxien und Sauerstoffschwankungen gleichermaßen empfindlich.
3. Hohe HbA_{Ic}-Spiegel im Blut jugendlicher Diabetiker führen in Kombination mit anderen Faktoren, z.B. einer Viskositätserhöhung des Blutes zu einer schlechteren Sauerstoffabgabe an die Gewebe, was sich bei besonders stoffwechselaktiven Gebweben, wie im Gehirn, in Form von mikrosymptomatischen Funktionsveränderungen zeigt (hier: Störungen der Augenbewegungsdynamik).
4. Als mögliches anatomisches Substrat der neuronalen Verschaltung, die diesem Kopplungsmechanismus zugrunde liegt, kämen aus Gründen, die bei der Diskussion der internukleären Leitungsbahnen bereits vorhin erwähnt worden sind, eventuell Neurone im Bereich der parapontinen Formatio reticularis (PPRF und des Kerngebietes des N.abducens in Frage).

Es ist bekannt, daß minimale cerebrale Minderperfusionen nicht zu irreversiblen Ausfällen, d.h. Neuronenuntergängen, führen müssen. Die neuronale Funktion kann durchaus in ei-

nem gewissen Rahmen reversibel sein, wenn die hämodynamischen Parameter sich ändern. Angesichts dieser Überlegung dürfte es von hohem Interesse sein, festzustellen, ob die beschriebenen Phänomene bezüglich der Sakkadenasymmetrien ein reversibles oder irreversibles Erscheinungsbild einer cerebralen Minderperfusion darstellen. Deswegen sollen an dieser Stelle noch präliminarisch Messungen an vier Patienten aus dem Untersuchungskollektiv gezeigt werden, die nach ca. drei Monaten, bei veränderten HbA_{Ic}-Spiegel erneut untersucht wurden. Dabei fand sich folgendes:

Pat.	I. Untersuchung		II. Untersuchung	
Nr.	$HbAI_c$ (%)	Sakk. endasymmetrie (ms)	$HbAI_c$ (%)	Sakk. endasymmetrie (ms)
1	14.8	25	8.2	15
2	16.2	30	7.3	10
3	10.3	10	13.7	15
4	10.7	10	15.9	30

Tabelle 11

Es zeigte sich also, daß Patienten mit ehemals hohem HbA_{Ic} und hoher Sakkadengeschwindigkeitsasymmetrie nach Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage mit Reduktion des Blutspiegels an glycosyliertem Hämoglobin auch eine Normalisierung der Sakkadengeschwindigkeitsasymmetrie aufweisen. Dies gilt auch umgekehrt: Bei einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation, d.h. Anwachsen des HbA_{Ic}-Spiegels,

ist auch ein Anwachsen der Sakkadengeschwindigkeitsasymmetrie zu finden. Es scheint somit eine direkte Kopplung zwischen der Störung der Okulomotorik und dem HbA_{Ic}-Spiegel im Blut zu geben. - Diese Kopplung besteht in beide Richtungen, d.h. Erhöhung des HbA_{Ic}-Spiegels führt zu einer Erhöhung der Asymmetrie, wohingegen Erniedrigung (Normalisierung) zu einer Erniedrigung (Normalisierung) der Sakkadengeschwindigkeitsasymmetrie führt. Demgegenüber existiert aber keine direkte Beziehung zur Blutzuckerkonzentration bzw. -schwankung. Darüber gibt die Untersuchung der sechs Patienten, die Träger einer Insulinpumpe waren genaue Aufschlüsse (Abb.: 40-42): Die Patienten unter CSII-Therapie (continous subcutaneous insulin infusion) haben seit der Implantation des Gerätes einen relativ exakt kontrollierten und wenig schwankenden Blutzuckerwert, was bei den übrigen herkömmlich eingestellten Patienten meist nicht der Fall war. Beide Gruppen zeigen die gleiche positive Korrelation der Sakkadengeschwindigkeitsasymmetrie zur Höhe des glycosylsierten Hämoglobins (HbA_{Ic}), dem Parameter für die Stoffwechsellage während eines längeren Zeitraumes. Eine Korrelation zum Blutzuckerspiegel am Untersuchungstag ließ sich nicht finden.

Zum Abschluß läßt sich sagen, daß der geschilderte Sakkadenasynchronismus als ein klinisch einfach zu gewinnender Meßparameter angesehen werden kann, der unter gewissen Umständen cerebrale Perfusionsstörungen bei einer schlechten diabetischen Stoffwechsellage anzeigen kann. Er mag somit einer der wenigen funktionellen Meßparameter aus dem Bereich des Gehirns sein, und somit ein wichtiger Faktor in der Erfassung einer eventuellen diabetischen Enzephalopathie.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde bei 41 jugendlichen Diabetikern (Typ I) und 25 gesunden altersentsprechenden Normalpersonen der Bewegungsablauf beider Augen während konjugierter Blicksprünge (30^{o}) in einem 5 ms-Raster auf seine Symmetrie hin analysiert. Dabei ergab sich im Normalkollektiv folgendes:

1. Die zeitliche Koinzidenz des Sakkadenbeginns (-latenz) zeigt eine eng gestreute Verteilung zwischen 0 und 10 ms ($\bar{x}$ = 3 ms). Dabei ergab sich keine Bevorzugung von Ab- oder Adduktion.
2. Die zeitliche Koinzidenz des Sakkadenendes (-dauer) zeigte ebenfalls eine eng gestreute Verteilung zwischen 0 und 10 ms ($\bar{x}$ = 3.4 ms). Eine Bevorzugung von Ab- bzw. Adduktion ließ sich ebenfalls nicht herausfinden.
3. Die Ermittlung des Betrages der maximalen Sakkadengeschwindigkeit war aus methodischen Gründen sehr ungenau und zeigte eine hohe intra- und interindividuelle Streuung, so daß keine verwertbaren Ergebnisse zur Auswertung kamen.
4. Die zeitliche Koinzidenz des Zeitpunkts der maximalen Sakkadengeschwindigkeit streute ähnlich wie die Sakkadenendasymmetrie (2) in sehr engen Grenzen. Der Mittelwert betrug $\bar{x}$ = 2.8 ms.

Demgegenüber lassen sich die Ergebnisse der 41 jugendlichen Diabetiker wie folgt darstellen:

5. Die zeitliche Koinzidenz des Sakkadenbeginns (Sakkadenlatenz) wies wie im Kontrollkollektiv eine eng gestreute Verteilung (Δt = 0-10 ms) mit einem Mittelwerte von $\bar{x}$ = 4.63 ms auf.
6. Der Betrag der max. Sakkadengeschwindigkeit wurde wie im Normalkollektiv nicht ausgewertet.
7. Die zeitliche Koinzidenz des Zeitpunktes der maximalen Sakkadengeschwindigkeit zeigt eine Verteilung zwischen Δt = 0-20 ms mit einem arithmetischen Mittelwert von $\bar{x}$ = 15 ms.

8. Die zeitliche Koinzidenz des Sakkadenendes (=dauer) ergab ein breit gestreutes Verteilungsmuster (Δt=5-35 ms) mit einem arithmetischen Mittelwert von $\bar{x}$ = 18.9 ms. - Eine Bevorzugung von Ab- bzw. Adduktion ließ sich nicht nachweisen, d.h. es war immer das gleiche Auge unabhängig von der Blickrichtung "schneller" bzw. "langsamer".

Es wurde versucht klinische Parameter mit den o.g. Ergebnissen der Blicksprunganalyse in Beziehung zu setzen:

9. Die Korrelation der Asymmetrie des Sakkadenendes mit den folgenden Parametern
   - Lebensalter
   - Geschlecht
   - Familiäre Vorbelastung mit Diabetes mellitus
   - Manifestationsalter des Diabetes
   - Diabetesdauer
   - Hypoglykämiehäufigkeit
   - Neuropathien
   - Nephropathien
   - Uringlukose
   - Blutglukose

   ergab keine statistisch signifikante Beziehung.
10. Eine angedeutete Korrelation der Asymmetrie des Sakkadenendes scheint zwischen Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von Angiopathien und diabetischen Retinopathien zu bestehen. Dieser Zusammenhang ist jedoch statistisch nicht signifikant.
11. Es besteht ein lockerer Zusammenhang zwischen der beschriebenen funktionellen Asymmetrie und dem Schweregrad einer bestehenden diabetischen Retinopathie.

12. Zwischen dem glycosylierten Hämoglobinanteil (HbA_{Ic}) und der Asymmetrie der Sakkadengeschwindigkeit zeigte sich hingegen eine strenge Korrelation. - Der Korrelationskoeffizient beträgt r = 0.84.

Die Ergebnisse lassen sich als Folge einer minimalen zerebralen Minderversorgung mit Sauerstoff als Folge der Erhöhung des O_2-affinen HbA_{Ic} interpretieren.

LITERATURVERZEICHNIS

1.) ALGVERE, P.: Clinical studies on oscillatory potentials of the human electroretinogram with special reference to the scotopic b-wave.
Acta opthal. 46: 993 (1968)

2.) ASCHOFF, J. C.: Veränderungen rascher Blickzielbewegungen (Saccaden) beim Menschen unter Diazepam (Valium^{R})
Arch. Psychiat.Nervenkr. 211: 325-332 (1968)

3.) ASCHOFF, J. C.; COHEN, B.: Changes in Saccadic Eye Movements produced by cerebellar cortical lesions
Exp. Neurol. 32: 123-133 (1971)

4.) AVANZINI, G.; GIROTTI, F; CRENNA, P.; NEGRI, S.:
Alterations of ocular motility in cerebellar Pathology
Arch. Neurol. 36: 272-280 (1979)

5.) AXENFELD, Th.; PAU, H.: Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde, Gustav-Fischer-Verlag
Stuttgart-New York 1980

6.) BABEL, J.; STANYOS, N.; KAROL, S.; SPIRITUS, M.:
The Electrooculogram
In: Ocular Electrophysiology
Thieme Publishing, Stuttgart 1977

7.) BACH-Y-RITA, Paul: Neurophysiology of Eye Movements
In: BACH-Y-RITA, P.: Control of Eye Movements (Ed.) Bach-y-Rita, P.; Collins, Cl.; pp 7-47
Academic Press, New York 1971

8.) BALOH, R. W.; KONRAD, H. R.; SILLS, A. W.; V. HONRUBIA:
The Saccadic velocity test
Neurol. 25: 1071-1076 (1975a)

9.) BALOH, R.W.; SILLS, A. W.; KUMLEY, W. E. and V. HONRUBIA:
Quantitative measurement of saccade amplitude, duration and velocity
Neurol. 25: 1065-1070 (1975b)

10.) BARRAS, J.-P.; GRAF, C.:
Behandlung der Hyperviskosität bei diabetischer Retinopathie mit Doxium^{R}
Aus: Sonderdruck aus VASA, Bd. 9 1980, Nr. 2
Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien

11.) BARTZ, A.: Eye-Movement Latency, Duration and Response Time as a Function of Angular Displacement
J. exp. Psychol. 64: 318-324 (1962)

12.) BECKER, W:: Do correction saccades depend exclusively on retinal feedback? A note on the possible role of non-retinal feedback.
Vision Res. 16: 425-27 (1976)

12.) BENDER, M. B.; SHANZER, S.: Oculomotor pathways definded by electrical stimulation and lesions in the brainstem of monkeys
In: Bender, M. B. (Ed.); The oculomotor system, pp 81-140; Hoeber New York 1964

14.) BENDER, M. B.: Brain control of conjugate horizontal and vertical eye movements. A survey of the structural and functional correlates.
Brain 103: 23-69 (1980)

15.) BENNINGHOFF, A.; GOERTLER, K.:
Lehrbuch der Anatomie des Menschen
Bd. III Nervensystem, Haut, Sinnesorgane
Hrsg.: Ferner, H. und Staubesand, J.
10. Aufl.; Urban und Schwarzenberg, München-Wien- Baltimore 1977

16.) BERGER, W.; SONNENBERG; G. E.:
Blutzuckertagesprofile und Hämoglobin A_I bzw. A_{Ic} zur Überwachung der Diabetesbehandlung
Schweiz. med. Wschr. 110: 485 (1980)

17.) BIRD, A. C.; LEECH, J.:
Internuclear Ophtalmoplegia
"An electrooculographic study of peak angular saccadic velocity"
Brit. J. Ophtal. 60: 645-51 (1976)

18.) BISCHOFF, A.: Die diabetische Neuropathie
Thieme, Stuttgart 1963

19.) BISCHOFF, A.: New morphologic and pathologenetic aspects of diabetic neuropathy electron microscopic oberservations
In: Diabetes
J. Östmann, C. N. Hales, L. E. Milmes,
R. D. G. Milner (Eds.)
Excerpta Medica Foundation
Amsterdam (1969)

20.) BOGHEN, D.: TROOST; B. T.; DAROFF, R. B.; DELL'OSSO, L. F.; BIRKETT, J. E.: Velocity characteristics of normal human saccades
Invest. Ophtal. 13: 619-623 (1974)

21.) BRANDT, Th.; DICHGANS, J.; WAGNER, W.:
Drug effectiveness on experimental optokinetic and vestibular motion sickness
Aerospace Med. 45: 1291-1297 (1974 a)

22.) BRANDT, Th.; DICHIGANS, J.; BÜCHELE, W.:
Motion Habituation: Inverted selfmotion perception and optokinetic after nystagmus
Exp. Brain Res. 21: 337-352 (1974 b)

23.) BRANDT; Th.; BÜCHELE, W.:
Klinische Elektronystagmographie als diagnostisches Hilfsmittel in der Otoneurologie und Neuro-Ophtalmologie
I. Grundlagen. EEG-Labor 1: 167-185 (1980)

24.) BRANDT, Th.; BÜCHELE, W.:
Augenbewegungsstörungen
Klinik und Elektronystagmographie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York
1983

25.) BROCKHURST, R. J.; LION, K. S.:
Analysis of Ocular Movements by Means of an Electrical Method
Arch. Ophtal. 46: 311-314 (1951)

26.) BRÜCKNER, A.: Über die Anfangsgeschwindigkeit der Augenbewegungen
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 90: 73-93 (1902)

27.) BUNN, H.F.:; BRIEHL, R.W.:
The interaction of 2,3 diphosphoglycerate with various human hemoglobines
J. clin. Invest. 49: 1088 (1970)

28.) BUNN, H. F.; GABBAY, K. H.; GALLOP, P. M.:
The Glycosylation of Hemoglobin:
Relevance to Diabetes mellitus
Science Vol. 200. 21-27 (1978)

29.) BUNN, H. F.: Non enzymatic glycosylation of protein:
a form of molecular aging
Schweiz. med. Wschr. 111: 1503 (1981)

30.) BURDE, R. F.: Control of eye movement
In: Adler's Physiology of the eye. Ed.:
R. A. Moses; The C. V. Mosby Company
St. Louis-Toronto-London (1981)

31.) CAPLAN, L. R.; SCHEINER, D.:
Dysconjugate Gaze in Hepatic Coma
Ann. Neurol. 8 (3): 328-9 (1980)

32.) CARPENTER, R. H. S.: Methods of measuring eye movements
In: Movements of the Eyes; R. H. S. Carpenter
Pion - London 1977

33.) CHILDRESS, D. S.; JONES, R. W.:
Mechanics of Horizontal Movement of the
human eye
J. Physiol. (London) 188: 273-84 (1973)

34.) CLEVE, H.; ALEXANDER, K.; MITZKAT, H. J.; NISSEN, P.;
SALZMANN, I.: Serumglykoproteine beim
Diabetes mellitus: Quantitative immuno-
logische Bestimmungen von sauren α_1-
Glykoprotein G_c, α_2-Makroglobulin
und Hämopexin bei Diabetikern mit und
ohne Angiopathien
Diabetologica 4: 48 (1968)

35.) COGAN, D. G.: Neurology of ocular muscles
Springfield II: Thomas 1956

36.) GOGAN, D. G.: CHU, F. C.; REINGOLD, D.; BARRANGER, J.:
Ocular motor signs in some metabolic diseases
Arch. Ophthalmol. 99: 1802-1808 (1981)

37.) COHEN, B.; MATSUO, V.; RAPHAN, Th.:
Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus
J. Physiol. 270: 321-344 (1977)

38.) COOK, F. F.; DAVIS, R. G.; RUSSO, L. S.:
Internuclear ophtalmophlegia caused by phenothiazine intoxication
Arch. Neurol. 38: 465-466 (1981)

39.) DELABARRE, E. B. A.: A method of recording eye movements
Am. J. Psych. 9: 572 (1898)

40.) DELL'OSSO, L. F.; ROBINSON, D. A.; DAROFF, R. B.:
Optokinetic asymmetry in internuclear ophthalmoplegia
Arch. Neurol. 31: 138-139 (1974)

41.) DITCHBURN, R. W.; FOLEY-FISCER, J. A.:
Assembled data in Eye Movements
Optica acta 14: 113-118 (1967)

42.) DITZEL, J.: Changes in Rheology and Oxygen Transports Function of the Erythrocytes in Diabetes
In: Mikrocirculatory Approaches to current Therapeutic Problems
Symposia, 6th Europ. Conf. Microcirculation Aalborg 1970, pp 123-131
Karger - Basel 1971

43.) DITZEL, J.: Problem to tissue oxygenation in diabetes as related to development of diabetic retinopathy
Saint Louis, Mosby 1975, pp 179-194

44.) DITZEL, J.; NIELSEN, N. V.; KJAERGAARD, J.-J.: Hemoglobin A_{1c} and Red Cell Oxygen Release Capacity in Relation to Early Retinal Changes in Newly Discoverd Overt and Chemical Diabetics
Metabolism 28 No. 4, Suppl. 1:140-447 (1979)

45.) DODEN, W.: Stellungsanomalien und Motilitätsstörungen in: AXENFELD, Th.; PAU, H.: Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York 1980

46.) DODGE, R.; CLINE, T. S.: The angle velocity of Eye Movements
Psychol. Review (Washington) 8: 145 (1901)

47.) DODGE, R.: Five types of eye movements in the horizontal Meridian Plane of the field of Regard
American J. Physiol. 8: 307 (1903)

48.) ERBSLÖH, F.; SCHRADER, A.: Zur Klinik und Pathogenese neurologischer Kranheitsbilder beim Diabetes mellitus
Med. Klin. 58: 50 (1969)

49.) FENN, W. O.; HURSH, J. B.:
Movements of the eyes when the lids are closed
Am. J. Physiol. 118: 8-14 (1934)

50.) FISCHER, R. W.; DE JONG, C.; VOIGT, E.; BERGER, W.; WINTERHALTER, K. H.:
The colorimetric determination of HbA_{Ic} in normal and diabetic subjects
Clin. lab. Haemat. 2: 129 (1980)

51.) FOVILLE, A. L.: Note sur une paralysie peu connue de certains muscles de l'oil et sa liaison avec quelques ponts de l'anatomie et la physiologie de la protuberrance annulaire
Bull. Soc. Anat., Paris 22: 373-405 (1858)

52.) FRANK, M.C.; KUHLO, W.:
Die Wirkung des Alkohols auf die raschen Blickzielbewegungen (Saccaden) beim Menschen
Arch. Psychiat. Nervenkr. 213: 238-245 (1970)

53.) FRECKER, R.C.; LLEWELLYN-THOMAS, E.:
Saccadic eye movement velocity as an indicator of dose level of diazepam, pentobarbital and D-amphetamine in humans
J. Pharmocol. Exp. Ther. (Suppl.5) 2:32 (1974)

54.) GENTLES, W.; LLEWELLYN-THOMAS, E.:
Effect of benzodiazepines upon saccadic eye movement in man
Clin. Pharm. Ther. 12(4): 563-74 (1971)

55.) GOLENHOFEN, K.: Skelettmuskel
In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen,
Physiologie des Kreislaufs, Bd. 1; S. 385
Berlin-Heidelberg-New York
Springer Verlag 1971

56.) GONEN, B.; RUBENSTEIN, A.H.; ROCHMAN, H.; TANEGA, S.P.; HORWITZ, D.L.:
Hemoglobin A_1: An indicator of the metabolic control of Diabetic patients
Lancet 2: 734-36 (1977)

57.) GRIGOLEIT, H.G.; LEHRACH, F.:
Blutviskosität und Diabetes mellitus
Med. Mschr. 27: 353-56 (1973)

58.) GROTE, J.: Sauerstoffspannung im Gehirngewebe
In: Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt in Liquor und Nervensystem
(Hrsg.: Kienle, G.) S. 41; Stuttgart Thieme 1967

59.) GUILLERY, H.: Über die Schnelligkeit der Augenbewegungen
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 48: 385-417 (1898)

60.) HAERINGEN, N.J. VON; OOSTERHUIS, J.A.; FERPSTRA, J.; GLASIUS, E.:
Erythrocyte aggregation in relation to diabetic retinopathy
Diabetologica 9:20 (1973)

61.) HAMANN, K.U.: Verlangsamte Saccaden bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen
Ophtalmologica 178: 357-364 (1979)

62.) HENNEKES, R.; PILLUNAT, L.; HAMMERSTEIN, W.:
Asynchronism in seccadic eye-movement of young diabetics as related to HbA_{Ic}
Albr. v. Graef. Arch. klin. exp. Ophtal. 1983; eingereicht

63.) HENNEKES, R.; PILLUNAT, L.:
Störungen der Augenbewegungsdynamik bei juvenilen Diabetikern
Fortschr. Ophthalmol. 80(4): 337-338 (1983)

64.) HENRICHS, H.R.; SÖTEMANN, W.; LEMKE, C.:
HbA_1-Bestimmung verbessert Diagnostik und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus
Med. Klin. 76: 471-475 (1981)

65.) HYDE, J.E.: Some characteristics of voluntary human ocular movements in the horizontal plane
Am.J. Ophthal. 48: 85-94 (1959)

66.) JAMPEL, R.S.; QUAGLIO, N.D.:
Eye movements in Tay-Sachs disease
Neurology 14: 1013-1019 (1964)

67.) JUNG, R.: Eine elektrische Methode zur mehrfachen Registrierung von Augenbewegungen und Nystagmus
Klin. Wschr. 18: 21-24 (1939)

68.) KEEN, H.; NG TANG FUI S.:
The Definition and Classification of Diabetes mellitus
Clin. Endocrin. Metab. 11: 279-305 (1982)

69.) KETY, S.S.; SCHMIDT, C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values.
J. clin. Invest. 27: 476 (1948)

70.) KIRKHAM, T.H.; KAMIN, D.F.:
Slow Saccadic Eye movements in Wilson´s disease
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 37: 191-94 (1974)

71.) KOENIG, R.J.; PETERSON, C.M., JONES, R.L. et al.
Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A_{Ic} in Diabetes mellitus.
New Engl. J. Med. 295: 417-420 (1976)

72.) KORNHUBER, H.H.: Physiologie und Klinik des zentral-vestibulären Systems
In: Handbuch der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Bd. III 3
Hrsg.: Berendes J.; Link, R.; Zöllner, F.
G. Thieme Stuttgart 2150-2351 (1966)

73.) KORNHUBER, H.H.: Neurologie des Kleinhirns
Zbl. Neurol. 191: 13 (1968)

74.) KORNHUBER, H.H.: Physiologie und Klinik des vestibulären Systems
Arch. Ohr. Nas. u. Kehlk.-Heilk. 194: 111-148 (1969)

75.) KORNHUBER, H.H.: Das vestibuläre System, mit Exkursen über die motorischen Funktionen der Formatio reticularis, des Kleinhirns, der Stammganglien und des motorischen Cortex, sowie über Raumkonstanz der Sehdinge.
In: Vorträge der Erlanger Physiologentagung
Keidel W.D. u. Plattig, K.H. (Hrsg.)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1970

76.) KORNHUBER, H.H.: Blickmotorik
In: Physiologie des Menschen, Bd. 13
Gauer-Kramer-Jung
Sinnesphysiologie III
Urban und Schwarzenberg
München-Wien-Baltimore 1978

77.) KUNZE, K.: Das Sauerstoffdruckfeld im normalen und veränderten Skelettmuskel
In: Schriftenreihe Neurologie Bd. 3
Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York 1969

78.) LAMANSKY, S.: Bestimmung der Winkelgeschwindigkeit der Blickbewegung, respektive Augenbewegung.
Plüg. Arch. ges. Physiol. 2: 418-422 (1869)

79.) LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man.
Physiol. Rev. 39: 183 (1959)

80.) LOWE, G.D.O.; LOWE, J.M.; DRUMMOND, M.M.; REITH, S.; BELCH, J.J.F.:
Blood viscosity in Young Male Diabetics with and without Retinopathy
Diabetologica 18: 359-363 (1980)

81.) MACKENSEN, G.: Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen
Alb. v. Graefes Arch. Ophth. 160:47-64 (1958)

82.) MASTAGLIA, F.L.; GRAINGER, K.M.R.:
Internuclear ophthalmoplegia in progressive supranuclear palsy
J. Neurol. Sci. 25: 303-308 (1975)

83.) MASTAGLIA, F.L.; BLACK, J.L.; COLLINS, D.W.K.:
Quantitative Studies of Saccadic and pursuit Eye Movements in Multiple Sclerosis
Brain 102: 817-834 (1979)

84.) MERCHANT, J.; MOIRSETTE, R.:
Remote measurement of eye direction allowing subject motion over one cubic foot of space
IEEE Trans. Bio.-Med. Engin. EME-21 (1974)

85.) MEYERS, I.L.: Elektronystagmography
A graphic study of the actions currents in Nystagmus
Arch. Neurol. 21: 901-918 (1921)

86.) MILLER, J.D.; McCLIER, R.; KANFER; J.N.:
Gaucher´s disease: Neurologic disorders in adult siblings
Ann. Intern. Med. 78: 883-887 (1973)

87.) MOWRER, O.R.; RUCH, R.C.; MILLER, N.E.:
The corneo-retinal potential difference as the basis of the galvanometric method of recording eye movements
Ann. J. Physiol. 114: 423 (1936)

88.) NORMAN, R.M.; FORRESTER, R.M.; TINGEY, A.H.:
The juvenile form of Nieman-Pick disease
Arch. Dis. Child. 42: 91-96 (1967)

89.) OCHS, A.L.; HOYT, W.F.; STARK, L.; PATHMAN, M.A.:
Saccadic Initiation Time in Multiple Sclerosis
Ann. Neurol. 4(6): 578-579 (1978)

90.) OEPEN, G.; CLARENBACH, P.; THODEN, U.:
Disturbance of eye movements in Huntigtons Corea
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 229:205-213 (1981)

91.) OHM, J.: Zur Tätigkeit des Augenmuskelsenders
1. Bd.: Berufliches Augenzittern
Selbstverlag Bottrop 1928/29

92.) ONG, J.; HARMAN, G.A.:
Eye movements simultaneously recorded by electrooculography and photoelectric Methods
Percept. Mot. Skills 48(1): 619-24 (1979)

93.) PARINAUD, M.H.: Paralysie des mouvements associés des yeux
Arch. de. Neurol. (Paris) 5: 145-172 (1883)

94.) PAULSEN, E.P.: Hemoglobin $A1_c$ in Childhood Diabetes
Metabolism 22: 269-271 (1973)

95.) PETERS, N.D.; DITZEL, J.:
Effect of 2,3-diphosphoglycerate and hemoglobin on oxygen affinity of blood in juvenile diabetics
Acta Endocrinol. 181 (Suppl.): 4 (1973)

96.) PFAFFENBACH, D.D.; LAYTON jr. M.D.D.; KEAMS, T.P.:
Ocular Manifestations in Progressive Supranuclear Palsy
Am. J. Ophthal. 74: 1179-1184 (1972)

97.) POLA, J.; ROBINSON, D.A.:
An explanation of eye movements seen in internuclear ophthalmoplegia
Arch. Neurol. 33: 447-452 (1976)

98.) RASHBASS, C.; WESTHEIMER, G.:
Disjunctive eye movements
J. Physiol. (London) 159: 339-360 (1961)

99.) RASHBASS, C.: The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements
J. Physiol. (London) 159: 326-338 (1961)

100.) ROBINSON, D.A.: The mechanics of Human Saccadic Eye movement
J. Physiol. (London) 174: 245-264 (1964)

101.) ROBINSON, D.A.: The mechanics of Human Smooth Pursuit Eye Movement
J. Physiol. 180: 569-591 (1965)

102.) ROBINSON, D.A.: A method of measuring eye movements using a scleral search coil in a magnetic field
IEEE Trans. Bio.-Med. Electr. BME-10: 137-145 (1963)

103.) SCHMIDT, D.; ABEL, L.A.; DELL´OSSO, L.F.; DAROFF, R.B.:
Saccadic velocity characteristics: Intrinsic variability and fatigue
Aviat.Space.Environ.Med. 50(4):393-395 (1979)

104.) SCHOTT, E.: Über die Registrierung des Nystagmus und anderer Augenbewegungen vermittels des Seitengalvanometers
Dtsch. Arch. Klin. Med. 140: 79-90 (1922)

105.) SELHORST, J.B.; STARK, L.; OCHS, A.L.; HOYT, W.F.: Disorders in cerebellar ocular motor control I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic control system and clinico-anatomical analysis
Brain 99: 497-508 (1976a)

106.) SELHORST, J.B.; STARK, L.; OCHS, A.L.; HOYT, W.F.: Disorders in cerebellar ocular motor control II. Macrosaccadic oscillation an oculographic control system and clinico-anatomical analysis
Brain 99: 509-522 (1976b)

107.) SICKEL, W.: Energy in central nervous (retinal) function.
Intern. J. Neuroscience 4: 45 (1972)

108.) SIMONSEN, S.E.: ERG in Diabetics
In: The clinical value of ERG
ISCERG Symp. Ghent 1966 pp. 403-412
(Karger, Basel/New York 1968)

109.) SNYDER, B.D.; BONDE, L.; McWHIRTER, W.R.: Reversal of amitryptiline intoxication by physiostigmine
JAMA 230: 1433-1434 (1974)

110.) SOLINGEN, L.D.; BALOH, R.W.; MEYERS, L.; ELLISON, G.:
Subclinical eye movement disorders in
patients with multiple sclerosis
Neurol. 27: 614-619 (1977)

111.) SPECTOR, R.H.; DAVIDOFF, R.A.; SCHWARTZMAN, R.J.:
Phenytoin - induced Ophthalmoplegia
Neurology 26: 1031-34 (1976)

112.) STARK, L.; VOSSIUS, G.; YOUNG, L.R.:
Predictive control of eye tracking movements
IRE Trans. on Human Factors in Electronics
HFE-9: 247-49 (1962)

113.) STARR, A.: Disorders of Rapid Eye Movements in
Huntington's Chorea
Brain 90: 545-564 (1967)

114.) STEELE, J.C.; RICHARDSON, J.C.; OLSZEWSKI, J.:
Progressive supranuclear palsy
Arch. Neurol. 10: 333-359 (1964)

115.) STEELE, J.C.: Progressive supranuclear palsy
Brain 95: 693-704 (1972)

116.) TÄUMER, R.; LEMB, M.; NANISLO, M.:
Characteristics of Human Saccadic Eye
Movements in Different Directions
Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal.
200: 163-174 (1976)

117.) TRIVELLI, L.A.; RANNEY, H.M.; LAI, H.-T.:
Hemoglobin Components in Patients with
Diabetes mellitus
N. Engl. J. Med. 284: 353-57 (1971)

118.) TROOST, B.T.; DAROFF, R.B.:
The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy
Ann. Neurol.: 397-403 (1977)

119.) VLIET, van A.G.M.; LITH, van G.H.M.:
Nystagmography as a diagnostic tool in Multiple Sclerosis
Doc. Ophtal. 46(2): 339-344 (1979)

120.) VOLKMANN, A.W.: Wagners Handwörterbuch der Physiologie
Bd. 3/1: 275-278 (1846)

121.) WEBER; R.B.; DAROFF, R.B.:
The metrics of Horizontal Saccadic Eye Movements in Normal Humans
Vis. Res. 11: 921-928 (1971)

122.) WERNICKE, C.: Ein Fall von Ponserkrankung
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 7: 513-538 (1877)

123.) WESTHEIMER, G.: Mechanism of Saccadic eye movements
A.M.A. Arch. Ophthal. 52: 710-24 (1954a)

124.) WESTHEIMER, G.: Eye movement responses to a horizontally moving visual stimulus
A.M.A. Arch. Ophthal. 52: 932-941 (1954b)

125.) WESTHEIMER, G.; RASHBASS, C.:
Barbiturates and Eye vergence
Nature 19: 833-834 (1961)

126.) WILKINSON, I.M.S.; KIME, R.; PURELL, M.:
Alcohol and Human Eye Movement
Brain 97: 785-92 (1974)

127.) YONEMURA, D.; AOKI, T.; TSUZUKI, K.:
Electroretinogram in Diabetic Retinopathy
Arch. Ophthal. 68: 19-24 (1962)

128.) YOUNG, L.; SHEENA, D.:
Survey of eye movement recording methods
Behav. Res. Methods a. Instrumentation
Vol. 7(5): 397-429 (1975)

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Lehrer Herrn Priv. - Doz. Dr. med. Raimund Hennekes für die Überlassung des Themas, für die gute Betreuung meiner Dissertation und für viele anregende und lehrreiche Diskussionen.

Den Mitarbeitern der Universitätsaugenklinik Düsseldorf, besonders Frau Helene Baseler, danke ich für die tatkräftige Unterstützung und die technische Hilfe bei Fertigstellung meiner Dissertation.

LEBENSLAUF

Am 11. 8. 1958 wurde ich, Lutz Pillunat, als Sohn des Augenoptikermeisters Franz Pillunat und seiner Ehefrau Ilse, geb. Winkler, in Bocholt i. Westf. geboren.
Vom April 1965 bis zum Sommer 1968 besuchte ich die Bodelschwingh-Volksschule in Bocholt.
Nach dem Besuch des naturwissenschaftlichen St.-Georg-Gymnasiums in Bocholt vom Herbst 1968 bis zum Juli 1974 wechselte ich auf das städtische Euregio-Gymnasium in Bocholt und legte dort im Juni 1977 meine Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1977/78 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf.
Im Wintersemester 1978/79 nahm ich zusätzlich zum Studium der Medizin das Studium der Psychologie auf.
Im August 1979 bestand ich in Düsseldorf die ärztliche Vorprüfung, im August 1980 die erste ärztliche Prüfung und im August 1982 die zweite ärztliche Prüfung.
Am 12. Oktober 1983 legte ich den schriftlichen Teil, und am 25. Oktober 1983 den mündlichen Teil der dritten ärztlichen Prüfung ab.
Zum 1. Dezember 1983 trat ich eine Assistentenstelle an der Augenklinik der Universität Ulm an.